

衛署藥製字第056271號

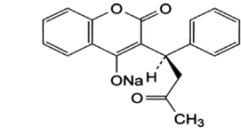
“政德”可化凝錠 5毫克 Cofarin Tablets 5mg “Gentle” 抗凝血劑 (Warfarin Sodium Tablets)

警語：出血的風險

Warfarin sodium會造成大出血或致命性出血。出血比較可能發生在剛開始注射藥物期間，以及使用高劑量期間(造成INR比較高)。出血的危險因子包括:抗凝血作用太強(INR> 4.0)、年紀≥ 65、INR變化很大、胃腸出血病史、高血壓、腦血管疾病、嚴重心臟病、貧血、惡性腫瘤、創傷、腎功能不足、同時使用的藥物(請參閱注意事項)、長期Warfarin治療等。所有接受治療的病患都要定期檢測INR。經常檢測INR、仔細調整劑量使INR達到所要的標準和縮短持續治療時間等，都可以對出血高危險群病患有所助益。要教導病患採取一些預防措施，將出血的風險降到最低，以及出現任何出血的症狀和表徵時要立即向醫師報告(請參閱注意事項:病人資訊)。

【性状】

COFARIN (crystalline warfarin sodium)是一種抗凝血劑，經由抑制維生素K依賴型凝血因子發揮作用，化學名3-(*α*-acetylbenzyl)-4-hydroxycoumarin且屬R與S對掌異構物之外消旋混合物。Crystalline warfarin sodium是一種isopropanol clathrate。Warfarin sodium的結晶體是去除存在於不定形warfarin的微量雜質而成的。分子式為C₁₉H₁₆NaO₄，結構式如下，



Crystalline warfarin sodium呈白色，無臭無味結晶粉末，可被光脫色，極易溶于水，可溶解於酒精，極微溶於氯仿和乙醚。COFARIN錠劑也含有：

全部劑型: Starch, Avicel, Lactose, Magnesium Stearate, Food yellow color No.5

【臨床藥理方面】

本品和其他coumarin抗凝血劑係經由抑制維生素K依賴型凝血因子的合成而有抗凝血作用，該等凝血因子包括因子II、VII、IX和X以及抗凝血蛋白質C和S，此等凝血因子的半衰期如下:因子II–60小時，VII–4-6小時，IX–24小時，X–48-72小時，蛋白質C–8小時，蛋白質S–30小時。在體內抑制該等因子的順序依次為VII，蛋白質C (Protein C)，因子IX，蛋白質S (Protein S)，因子X和II。維生素K是維生素K依賴型凝血因子的核糖體合成後期的主要輔助因子，維生素K可促進蛋白質r-carboxyglutamic acid(對生物活性為必要的)殘基的生體合成，相信warfarin係經由抑制維生素K1環氧化物的再生而干擾凝血因子的合成，而抑制程度係與投藥劑量有關，治療劑量之warfarin可減少肝臟製造的各種活性形式的維生素K依賴型凝血因子總量達約30%-50%。

抗凝血效果通常於投藥後24小時內產生，但最高抗凝血效果可能延遲72至96小時，投予單劑量的外消旋性warfarin的作用可持續2至5日，當每日維持劑量疊加上時，本品效果變得更顯著。抗凝血劑對已經產生的血栓栓子並無直接效果，也無法逆轉缺血組織的組織傷害，一旦形成血栓栓子，接受抗凝血劑治療目標是防止已經形成的血塊進一步蔓延，以及預防繼發血栓栓塞併發症，該等繼發併發症可能導致嚴重、甚至可能致命的後遺症。

藥物動力學方面：本品是R與S對掌異構物之外消旋混合物，用於人體時S異構物之抗凝血活性是R與構物的2至5倍，但通常更快速清除。

吸收：口服後大致完全吸收，一般於四小時內達到濃度峰值。
分佈：靜脈投予和口服單劑量warfarin溶液後，分佈容積並無差異，分佈容積相當小，約0.14L/kg。於快速靜脈投予或口服warfarin水溶液後其分佈期可持續6至12小時；使用單一隔間模式且假定具有完全生體可用率，R-warfarin和S-warfarin之分佈容積相似，且與外消旋混合物相似。胎兒血漿濃度接近母體血漿濃度值，但warfarin不會出現於人乳中(參見「警語-哺乳」)，該藥物與血漿蛋白之結合率約99%。

代謝：本品之清除幾乎完全靠代謝作用，本品中肝臟微粒體酵素(胞色素P-450)進行立體選擇性代謝轉成無活性之經基代謝物，此乃主要代謝途徑，以及由還原酵素代謝成還原代謝物(warfarin醇類)；warfarin醇類的抗凝血活性極低。代謝產物主要排泄於尿液，次要排泄於膽汁。已經鑑別出來的warfarin代謝產物包括dehydrowarfarin，兩種非對掌醇類異構物，4，-6-,7-,8-和10-hydroxywarfarin。Warfarin代謝作用相關的胞色素P-450等位酵素包括2C9，2C19，2C8，2C18，1A2和3A4。2C9可能是活體內調控warfarin抗凝血活性的人體肝臟胞色素P-450之主要形式。

排泄：單劑量warfarin的最終半衰期約一週，但有效半衰期介於20至60小時之範圍，平均約40小時;R-warfarin之廓清率通常為S-warfarin之一半，故當分佈容積類似時，R-warfarin之半衰期比S-warfarin之半衰期更長，R-warfarin之半衰期介於37-89小時之範圍，而S-warfarin之半衰期介於21-43小時之範圍；使用放射性標記藥物進行研究，驗證高達92%

口服劑量回收於尿液；但極少呈原形排泄於尿液，warfarin呈代謝物形式排泄於尿液。

老年人：60歲或60歲以上老年病人對warfarin抗凝血效果顯然具有比預期更高的PT/INR反應值。老年人對warfarin抗凝血作用增強的原因仍然未明，但有可能與藥物動力學和藥效藥力學等因素相關。消旋warfarin的廓清率可能隨年齡增加而降低或不變。少數資料顯示S-warfarin之廓清率於老年人與年輕人間並無顯著差異，但老年人R-warfarin之廓清率比年輕人略為減低。因此，隨著病患年齡的增加，較低劑量的warfarin通常即可達到抗凝血療效的濃度。

亞洲人：亞洲病患可能只需要較低的warfarin起始及維持劑量。一納人151位門診中國病患的無對照組研究顯示，warfarin平均每日所需劑量為3.3± 1.4mg，以達到2.0-2.5之INR值。這些病人均能穩定地以warfarin治療不同的適應症。對於中國病患，年齡是決定warfarin所需劑量的最重要因子，應隨年齡增加而逐漸降低warfarin的劑量。

腎臟功能不全：腎臟廓清率對warfarin抗凝血反應的決定性影響較小，故腎衰竭病人無需調整劑量。

肝臟功能不全：肝功能不全時由於凝血因子的合成障礙與warfarin代謝降低，故對warfarin的反應增高。

【臨床試驗】

心房纖維顫動(Atrial Fibrillation, AF):在五個隨機分配且有對照的臨床試驗中，共研究3711位非風濕性心房纖維顫動病人，本品可顯著降低全身性血栓栓塞的風險(包括中風在內)(參見表1)，風險降低百分率介於60%至86%之範圍，除一個試驗以外(CAFA: 45%)，該試驗由於上述五個試驗中已有兩個正面的結果，故提早中止。試驗中出血發生率介於0.6%至2.7%之範圍(參見表1)；試驗研究中，分析顯示：於中高INR值(2.0-4.5)或於低INR值(1.4-3.0)時，本品降低血栓栓塞(包括中風)發生的效果類似；於低INR值時本品可顯著減少出血。由瓣膜性心房纖維顫動病人的臨床試驗研究尚未獲得類似資料結果。

表1 Warfarin用於非風濕性心房纖維顫動病人之臨床研究*

研究名稱	病患數(N)		PT Ratio	INR	血栓性栓塞症		大出血事件百分比 (%Major Bleeding)	
	使用 Warfarin 治療之病患	對照組之病患			風險降低百分比 (%Risk Reduction)	p-value	使用 Warfarin 治療之病患	對照組之病患
AFASAK	335	336	1.5-2.0	2.8-4.2	60	0.027	0.6	0.0
SPAF	210	211	1.3-1.8	2.0-4.5	67	0.021	1.9	1.9
BAATAF	212	208	1.2-1.5	1.5-2.7	86	<0.05	0.9	0.5
CAFA	187	191	1.3-1.6	2.0-3.0	45	0.25	2.7	0.5
SPINAF	260	265	1.2-1.5	1.4-2.8	79	0.001	2.3	1.5

*全部 warfarin 相對於對照組的研究結果皆基於意圖治療分析法，包括缺血性中風和全身性血栓栓塞，但不包括出血和暫時性缺血性中風。

心肌梗塞: WARIS (The Warfarin Re-Infarction Study)是雙盲式隨機分配的研究，共研究1214位心肌梗塞後2至4週的病人，使用warfarin治療至目標INR=2.8到4.8(注意：獲得的INR值較低，當INR高於4.0時出血的可能性增加；參見「用法用量」)。最初之評估點為總死亡率與梗塞復發的組合；第二評估點為評估腦血管病變，病人追蹤時間平均37個月，各個終點結果(包括分析血管性死亡)列於下表：

事件	Warfarin組 (N=607)	安慰劑組 (N=607)	RR(95%CI)	風險降低百分比 (%Risk Reduction) (p-value)
所追蹤之病人年總數 (Total Patient Years of Follow-up)	2018	1944		
總死亡(Total Mortality)	94(4.7/100py)	123(6.3/100py)	0.76(0.60, 0.97)	24(p=0.030)
血管性死亡(Vascular Death)	82(4.1/100py)	105(5.4/100py)	0.78(0.60, 1.02)	22(p=0.068)
復發性心肌梗塞(Recurrent MI)	82(4.1/100py)	124(6.4/100py)	0.66(0.51, 0.85)	34(p=0.001)
腦血管疾病(Cerebrovascular Event)	20(1.0/100py)	44(2.3/100py)	0.46(0.28, 0.75)	54(p=0.002)

RR=Relative risk(相對危險性)；Risk reduction(危險性降低)=(1-RR)；CI=信賴區間(confidence interval)；MI=Myocardial Infarction(心肌梗塞)；py=patient years(病人年)

WARIS II(Warfarin、Aspirin再度梗塞研究)是一項公開標記的隨機研究，其對象是3630位住院接受warfarin治療的急性心肌梗塞病患，出院前的INR目標：每日Aspirin 160 mg

是2.8到4.2，或warfarin加每日Aspirin 75mg是2.0到2.5。在發生大出血事件方面，有接受warfarin的兩組是Aspirin單一治療組的4倍。雖然aspirin加warfarin合併治療組

的大出血事件，並不比warfarin單一治療組常見，但是合併治療組的小出血事件卻比較多。首要終點是綜合死亡、非致死性再度梗塞或血栓栓塞性中風。平均觀察時間大約4年。下表是WARIS II的結果。

表3 WARIS II－各治療組之各事件發生率*

事件	Aspirin組 (N=1206)	Warfarin組 (N=1216)	Aspirin加 Warfarin組 (N=1208)	發生率比例 (Rate Ratio) (95% CI)	p-value
		No. of Events			
再梗塞 (Reinfarction)	117	90	69	0.56(0.41-0.78) ^a 0.74(0.55-0.98) ^b	<0.001 0.03
血栓栓塞性中風 (Thromboembolic Stroke)	32	17	17	0.52(0.28-0.98) ^a 0.52(0.28-0.97) ^b	0.03 0.03
大出血 ^a (Major Bleeding ^c)	8	33		3.35 ^a (ND) 4.00 ^b (ND)	ND ND
大出血 ^d (Minor Bleeding ^d)	39	103	133	3.21 ^a (ND) 2.55 ^b (ND)	ND ND
死亡 (Death)	92	96	95		0.82

*CI為Confidence interval (信賴區間)之縮寫。

a發生率比例的計算方式為由aspirin組加warfarin組，與aspirin組比較。

b發生率比例的計算方式為warfarin組比較aspirin組。

c大出血事件為非致死性腦出血或需要手術治療之出血事件。

d小出血事件為不需要手術輸血之非腦性出血。

ND=not determined (未計算)

人工與生物修補型心臟瓣膜:一項針對254位病人之隨機分配開放式之對照試驗研究 (Mok et al, 1985) 中，帶有人工心臟瓣膜病人未出現血栓栓塞間隔時間，於單獨使用warfarin治療時，比使用dipyridamole-aspirin (p<0.005)和pentoxifylline-aspain (p<0.005)治療組病人顯著加大，這三組病人的血栓栓塞發生率分別為2.2，8.6，7.9/100病人年，大出血比率分別為2.5，0.0，0.9/100病人年。

一項開放式臨床試驗研究中，對258位帶有人工心臟瓣膜病人進行中強度(INR=2.65)對高強度(INR=9.0, PT ratio 2.5) warfarin治療比較，兩組病人的血栓栓塞發生率相似 (分別是4.0和3.7次/100病人年，大出血於高強度組較常見 (2.1次/100病人年)，而中強度組=0.95次/100病人年。

對210位病人進行隨機試驗研究，比較於組織心臟瓣膜替換後，使用兩種強度warfarin (INR= 2.0-2.25比較INR=2.5-4.0) 治療為期三個月，兩組之血栓栓塞發生率類似 (大栓塞發生率分別是2.0%相對於1.9%，而小栓塞發生率為10.8%相對於10.2%)；大出血併發症於高強度組較常見，發生率為4.6%，相對地，低強度組為零。

【適應症】

- 預防及/或治療靜脈栓塞症及其相關疾病，以及肺栓塞。
- 預防或治療因心房纖維顫動及/或更換心臟瓣膜引起之血栓性栓塞症。

【禁忌】

抗凝血劑禁用於局部或全面生理狀況或個人情況，其出血風險可能高於抗凝血劑潛生在臨床效果的病例，例如:懷孕：本品禁用於孕婦或可能懷孕的婦女，原因是藥物可通過胎盤障壁，造成子宮內胎兒的致命性出血;此外，孕期接受warfarin治療之孕婦所生嬰兒有先天畸形之報告。

孕婦於孕期前三個月使用warfarin，曾有胚胎病變之報告，特徵是:鼻發育不全，有或無系點軟骨(穿孔性軟骨成形不良)；也有中樞神經系統異常報告，包括:背側中線發育不良，特徵是胼胝體發育不全，Dandy-Walker畸形，與中線小腦萎縮;腹側中線發育不良，特徵是視神經萎縮與眼球異常。懷孕中期和後期使用warfarin，有造成智能遲滯，失明，與其它中樞神經系統異常之報告。胎兒於子宮內暴露於warfarin，引起致畸胎之報告罕見，包括:尿路發育異常，例如，單一腎臟，無脾臟，無腦症，脊柱裂，顱神經麻痺，水腦症，心臟缺陷與先天性心臟病，多指，趾畸形，橫膈疝氣，角膜白斑，頸裂，脗裂，腦裂和小頭症。

已知warfarin會引起自發性流產與死產，胎兒死亡率增高，出生時體重較輕與生長發育遲滯。育齡婦女如果需要使用抗凝血劑治療時，應作審慎評估且與病人確切討論;如果用藥期間病人受孕，則應告知病人對胎兒可能造成的風險，由於此等風險之故，也需與病人討論中止妊娠的可能。

出血傾向或血性惡病質。

新近接受或即將接受手術：(1)中樞神經系統;(2)眼部;(3)外傷手術而導致須切開大部分之表皮。

活動性潰瘍或明顯出血的傾向：(1)胃腸道，生殖泌尿道或呼吸道;(2)腦血管出血;(3)腦動脈瘤，主動脈剝離;(4)心包炎與心包滲出;(5)細菌性心內膜炎。

迫切流產，子癩和子癩前症。

檢驗設備不足。

無法監測的手段並且為老人、酗酒、或精神病或其他無法配合的病人。

脊椎穿刺及其他可能引起無法控制的出血的診斷或治療程序。

其它：半身癱瘓麻痺，惡性高血壓，和已知對warfarin或本品的任何其它成分過敏。

【警語】

很多因素(包括飲食、接受藥物治療、使用中草藥、CYP2C9和VKORC1 酵素之基因多型性等)，單獨或合併會影響病人對Warfarin成分藥品之代謝。亞洲人(包括華人)大多帶有VKORC1 AA基因型，會降低Warfarin的代謝，建議起始治療劑量從較低劑量開始使用。

使用本品進行抗凝血治療，最嚴重的風險是任一種組織或器官出血 (請參閱警語);而發生率較低(<0.1%)的風險是皮膚和其它組織壞死或(或)壞疽。出血壞死通常出現於使用抗凝血劑治療開始的數日內，因局部血栓所引起;較嚴重壞死病例需要擴創術治療或截除患部組織、肢體、乳房、或陰莖。需審慎診斷壞死是否因潛在疾病引起，當懷疑warfarin治療是發生壞死的可能起因時需停藥，可使用肝素(heparin)作為替代抗凝血劑治療。雖然曾經嘗試使用多種治療，但沒有任一種療法對壞死有一致的效果(參見下文有關好發情況之資訊);這些抗凝血劑治療造成的風險必須與未接受治療病例發生血栓或栓塞風險衡輕重。

不可過份強調每個病人的治療是一種高度個別化情況，本品的治療範圍(治療指數)窄，可能受其它藥物和飲食攝取維生素K影響;需精定期測量凝血酵素原時間(PT)/國際規模化比值(INR)或其它適當凝血試驗來控制劑量;測量全血凝固時間與出血時間並非有效的測量控制手段。肝素會延長一階段的PT，故當併用肝素與本品時，須參考「由肝素治療轉換」一節。

投予本品於有出血，壞死或壞疽風險增高病例，或有好發情況存在時應審慎。

使用本品進行抗凝血治療，會促進釋放粥瘤斑塊栓子，因而增高全身性膽固醇微小栓塞併發症，包括「紫色足趾症候群」風險，此時建議停藥。

全身性粥瘤栓子和膽固醇微粒子的存在伴隨有多種徵象與症狀，包括:紫色足趾症候群，網狀青斑，發疹，壞疽，類、腳或足趾突發劇痛，腳腫痛，肌痛，陰莖壞疽，腹痛，腰或背痛，血尿，腎功能不全，高血壓，腦缺血，腎素梗塞，胰臟炎，類似多動脈炎症狀，或任何其它栓子梗塞造成血管損傷的後遺症。影響最大的內臟器官是腎臟，接著分別是脾臟和肝臟;有些病例甚至惡化至壞死或死亡。

紫色足趾症候群是口服抗凝血劑的併發症，以腳趾呈暗紫色或斑駁色彩為其特徵，通常發生於warfarin或相關藥物治療的3至10週內或更晚。紫色足趾症候群的主要特點包括:足趾面與足趾側呈紫色，中等施壓時變白，而抬高高時褪色;足趾疼痛與壓痛;顏色隨時間改變。雖然有報告指出紫色足趾症候群為可逆性，但有些病例惡化至壞疽或壞死，而需施行患部擴創術或甚至導致截肢。

肝素誘發性血小板減少症：本品應小心使用於患有肝素誘發性血小板症和深部靜脈栓塞症之病患。肢端靜脈缺血，壞死和壞疽的報告曾在肝素治療結束與本品銜接階段間發生於肝素誘發性血小板減少症和深部靜脈栓塞症病患。某些病患的併發症更可能導致截肢或死亡(Warkentin et al. 1997)。

活化部分凝血激素時間(activated partial thromboplastin time, aPTT)嚴重升高(> 50秒)而PT/INR值保持於期望範圍內，為術後出血風險增高的指標。

決定對下列情況是否投予抗凝血劑，需基於抗凝血劑治療風險與效益的臨床判定:

哺乳：極有限的資料顯示在接受warfarin治療之婦女乳汁中未測得warfarin，相同的文獻也提出接受warfarin治療的母親以母乳餵哺嬰兒，某些嬰兒的凝血酵素時間延長，但並不會像母親一樣的長。是否親自哺育母乳必須經過謹慎評估其他替代方式後，才可采用。親自授乳且以warfarin控制抗凝血作用的婦女應該謹慎監視PT/INR值不超過建議值範圍內。需哺育母乳前，必須審慎進行嬰兒的凝血時間測試和維生素K狀態與出血傾向之危險性評估。早產兒的影響尚未建立。

重量至中度肝或腎功能不全。

感染症或腸道菌叢干擾：熱帶口瘡，抗生素治療。

創傷而可能導致內出血。

手術或創傷而導致暴露大片傷口表面。

留置式導管。

重量至中度高血壓。

已知或懷疑由蛋白質缺乏所引發的抗凝血劑反應：先天或後天缺乏蛋白質C或其輔因子蛋白質S者投予warfarin會引起組織壞死，但非全部有此缺陷之病人皆會發生壞死;有些無此缺陷病人也會出現組織壞死。許多靜脈血栓栓塞的病人也帶有先天對活化蛋白質C的抗性，但未曾評估此種蛋白質C抗性是否是組織壞死的危險因子;此等情況有關復發血栓與副作用的風險，因每個病人情況不同，故難以評估是否有相同結果。有關試驗與治療判斷應依個別病例而定。開始接受本品治療時併用肝素5-7日，據報導可減低組織壞死的發生率;當懷疑warfarin治療是發生壞死的可能起因時需停藥，可使用肝素作為替代抗凝血劑治療。

其它:真性紅血球增多症，血管炎和嚴重糖尿病。

曾有輕度和嚴重過敏反應之報告。

先天或後天對warfarin具有抗性病人使用本品治療的效果減低，而另有些病人對本品的反應過高。瓣膜性心臟衰竭病人對本品的反應可能比預期的PT/INR反應更高，故需更經常檢驗、監測與減低用藥劑量。抗凝血劑不推薦與鏈激酶(streptokinase)或尿激酶(urokinase)併用，因可能有危險。(也請參考該類藥品之仿單)。

【注意事項】

定期測量PT/INR值或其它適當凝血試驗是必要的。(請參閱用法用量: 檢驗室控制)

藥物-藥物和藥物-疾病交互作用
包括、飲食改變、與用藥、包括草藥等多種因素，單獨或合併皆可能影響病人對抗凝血劑的反應;建議病人於出院後、或於開始使用其它藥物、包括草藥、或停藥、或不規

則用藥時，須同時額外測量PT/INR值。列舉影響因素如下供參考，但其它因素也可能影響抗凝血劑反應。

藥物可經由藥效學或藥物動力學機轉而與本品產生交互作用，因藥效學機轉所產生的藥物交互作用有協同增效作用(破壞血液穩定性，凝血因子合成減少)、競爭拮抗作用(維生素K)、以及維生素K代謝的生理控制回路改變(先天抗性);藥物交互作用之藥物動力學機轉主要包括:酵素誘導作用、酵素抑制作用和血漿蛋白結合作用減低。須注意某些藥物的交互作用可能多於一種機轉。下列因素單獨或合併時，可能造成PT/INR反應增高;
內生因素：

<p>血性惡病質(參見「禁忌」)</p> <p>癌症</p> <p>膠原血管病</p> <p>鬱血性心臟衰竭</p> <p>下痢</p> <p>發燒</p>	<p>肝病</p> <p>傳染性肝炎</p> <p>黃疸</p> <p>甲狀腺功能亢進</p> <p>營養不良</p> <p>腦瀰</p> <p>維生素K缺乏</p>
--	---

外生因素:

依藥物類別和特定藥物分別列舉可能與本品產生交互作用的藥物如下：

<p>5-lipoxygenase inhibitor</p> <p>中樞作用腎上腺刺激劑</p> <p>戒酒製劑</p> <p>止痛劑</p> <p>吸入性麻醉劑</p> <p>抗雄性素</p> <p>抗心律不整劑*</p> <p>抗生素</p> <p>胺基配糖體類 (口服)</p> <p>頭孢子菌素類 (注射)</p> <p>巨環類</p> <p>其它</p> <p>盤尼西林(靜脈注射，高劑量)</p> <p>Quinolones (fluoroquinolones)</p> <p>磺胺類(長效)</p> <p>四環素類</p> <p>抗凝血劑</p> <p>抗瘧劑*</p> <p>抗抑鬱劑*</p> <p>抗瀉劑</p> <p>抗癌藥物*</p>	<p>抗寄生蟲/抗微生物劑</p> <p>抗血小板藥/影響</p> <p>抗甲狀腺藥*</p> <p>β-腎上腺阻斷劑</p> <p>膽石溶解劑</p> <p>口服糖尿病劑</p> <p>利尿劑*</p> <p>全身性抗真菌劑*</p> <p>抗胃酸與消化不良潰瘍劑*</p> <p>胃腸道蠕動促進劑、</p> <p>潰瘍性結腸炎劑</p> <p>痛風治療劑</p> <p>血流力學作用劑</p> <p>肝毒性藥</p> <p>高血糖劑</p> <p>高血壓急救用藥</p> <p>安眠劑*</p> <p>降血脂劑*</p> <p>膽酸結合樹脂</p> <p>纖維酸衍生物</p> <p>HMG-CoA還原酵素抑制劑*</p>	<p>白三烯受體阻斷劑</p> <p>單胺氧化酵素(MAO)抑制劑</p> <p>長效麻醉藥</p> <p>非類固醇抗炎藥(NSAID)</p> <p>氯離子幫浦抑制劑</p> <p>精神刺激劑</p> <p>Pyrazolones</p> <p>水楊酸鹽(Salicylates)</p> <p>選擇性血清素再攝取抑制劑 (SSRI)</p> <p>腎上腺皮質類固醇*</p> <p>同化類固醇 (17-alky1 Testosterone衍生物)</p> <p>血栓溶解劑</p> <p>甲狀腺用藥</p> <p>結核病用藥*</p> <p>尿酸排泄劑</p> <p>疫苗</p> <p>維生素*</p>
--	---	--

特定藥物

acetaminophen	fenoprofen	paroxetine
alcohol*	fluconazole	penicillin G (IV)
allopurinol	flourouracil	pentoxifylline
aminosalicylic acid	flouxetine	phenylbutaz
amiodarone HCl	flutamide	phenytoin*
argatroban	fluvastatin	piperacilin
aspirin	fluvoxamine	piroxicam
atenolol	gemfibrozil	pravastatin
atorvastatin*	glucagon	prednisone*
azithromycin	halothane	propafenone
bivalirudin	heparin	propoxyphene
capecitabine	ibuprofen	propranolol
cefamandole	ifosfamide	propy1thiouracil*
cefazolin	indomethacin	quinidine
cefoperazone	流行性感冒病毒疫苗	quinine
cefotetan	itraconazole	rabeprazole
cefoxitin	ketoprofen	ranitidine*
ceftriaxone	ketorolac	rofecoxib
celecoxib	lansoprazole	sertraline
cerivastatin	lepirudin	simvastatin
chenodiol	levamisole	stanazolol
chloramphenicol	levofloxacin	streptokinase
chloral hydrate*	levthyroxine	sulfamethizole
chlpropamide	liothronine	sulfamethoxazole
cholestyramine*	lovastatin	sulfimpyrazone
cimetidine	mefenamic acid	sulfisoxazole
ciprofloxacin	methimazole*	sulindac
cisapride	methyllopa	sumaxifen
clarithromycin	methylphenidate	tetracycline
clofibrate	methylsalicylate軟膏劑(局部外用)	thyroid
COFARIN用藥過量	metronidazole	ticarcillin
cyclophosphamide*	miconazole（陰道內的，全身性）	ticlopidine
danazol	morizicine HCl*	組織胞質素原活化劑(t-PA)
dextran	nalidixic acid	tolbutamide
dextrothyroxine	naproxen	tramadol
diazoxide	neomycin	trimethoprim/
diclofenac	norfloxacin	sulfamethoxazole
dicumarol	ofloxacin	urokinase
diflunisal	olsalazine	valdecoxib
disulfiram	omeprazole	valproate
doxycycline	oxaprozin	維生素E
erythromycin	oxymetholone	Zafirlukast
ethacrynic acid		zileuton
ezetimibe		
fenofibrate		

又包括: 其他影響止血的血液成分藥物
膳食缺陷
長時間天候過熱
PT/INR測量值不可靠
*包含PT/INR增高或降低之兩種報告。
下列因素單獨或合併時，可能造成PT/INR反應下降

水腫	先天coumarin抗性
血脂過高	甲状腺機能低下
腎病症候群	

外生因素:
依藥物類別和特定藥物分別列舉可能與本品產生交互作用的藥物如下：

腎上腺皮質類固醇	抗精神作用藥	安眠劑*
抑制劑	抗甲状腺藥*	降血脂劑*
制酸劑	巴比妥酸鹽	膽酸結合樹脂
抗焦慮劑	利尿劑*	HMG－CoA酵素還原抑制劑
抗心律不整劑*	腸道營養補充劑	免疫抑制劑
抗生素*	全身性抗真菌用藥*	口服避孕藥，含動情素
抗癲癇劑*	抗胃酸與消化不良潰瘍用藥*	選擇性雌激素接受器調節劑
抗抑鬱劑*		腎上腺皮質類固醇*
抗組織胺劑		抗凝血病劑*
抗腫瘤劑*		維生素*

alcohol*	COFARIN用量不足	phenobarbital
aminoglutethimide	cyclophosphamide*	phenytoin*
amobarbital	dicloxacillin	pravastatin*
atorvastatin*	ethchlorvynol	prednisone*
azathioprine	glutethimide	primidone
butabarbital	griseofulvin	propylthiouracil*
butalbital	haloperidol	ralfoxifene
carbamazepine	meprobamate	ranitidine*
chloral hydrate*	6-mercaptopurine	rifampin
chlordiazepoxide	methimazole*	secobarbital
chlorthalidone	morizicine HCl*	spironolactone
cholestyramine*	nafcillin	sucralfate
corticotrophin	paraldehyde	trazodone
cortisone	pentobarbital	維生素C(高劑量)
		維生素K

又包括:飲食中維生素K含量過高
PT/INR測量值不可靠
*包含PT/INR增高或降低之兩種報告。
由於病人可能暴露於多種前述因素的組合，故無法預測本品對PT/INR反應的淨影響，所以應更頻繁地監測PT/INR值;投予與本品交互作用未知的藥物時應審慎，此等藥物之用藥開始或停藥時應更頻繁地監測PT/INR值。
同時投予本品與ticlopidine曾有引起膽汁鬱滯性肝炎之報告。
中草藥物：服用本品如併用其他中藥應格外謹慎。少數適當且控制良好的研究正在評估中草藥物與本品的代謝與藥理交互作用。由於中草藥物之製程缺乏標準化，其中有效成分之含量可能不同，這可能進一步干擾交互作用的評估與抗凝血作用的效果。最好進行額外的PT/INR檢測，以偵測病患者的反應。
已報告特定會影響本品的中草藥物如下：
鳳梨酵素，黨蔘，當歸(Angelica sinensis)，大蒜，銀杏，人蔘及小紅莓產品常常會加強木品之作用。
輔酶 Q 10 (ubidecarenone)，實葉連翹(St. John’ s wort)常多半會降低本品之作用。
有些中草藥在單獨服用時，可能產生出血反應者（例如：大蒜與銀杏），也可能會有抗凝血、抗血小板或纖維蛋白溶解性質，這些性質可能對本品的抗凝血作用有加成效果。反之之，其他中草藥在單獨服用時，具凝血性質者，或有可能降低本品之作用。

茲摘錄可能影響凝血的中草藥如僅供參考，但並不囊括所有相關之中草藥。許多中草藥具有數個俗名與學名，僅列出最常見的中草藥名稱。

苜蓿芽菜	西洋菜	荷蘭芹
當歸	洋甘菊(德國和羅馬)	西番蓮
洋茴香	蒲公英³	花椒(Northern)
山金車	葫蘆巴	苦木
阿魏	七葉樹果	紅花苜蓿(Red clover)
睡菜(Bogbean¹)	山葵	甜苜蓿 (Sweet clover)
Boldo	甘草³	香車草(Sweet Woodruff)
布枯葉	繡絨草¹	香豆(Tonka Beans)
辣椒²	薔麻	野葫蘆筍
肉桂(Cassia³)		益母草(Wild lettuce)

氣胞海藻(Bladder Wrack)	保哥果(Pau d’ arco)
(墨角藻屬植物Fucus)	

龍芽草⁴	蒲公英³	繡絨草¹
蘆薈凝膠	小白菊	洋蔥⁵
白楊(Aspen)	大蒜	Pilocosanol
黑升麻	德國洋菝契	白楊木 (Poplar)
Black Haw	薑	遠志(Senega)
睡菜(Bogben¹)	銀杏	羅望子果
肉桂(Cassia³)	人蔘⁵	柳
丁香	甘草³	冬青

鳳梨酵素	大蒜⁵	Inositol Nicotinate
辣椒²	人蔘⁵	洋蔥⁵

龍芽草⁴	槲寄生
北美黃連	西洋青草

1.含Coumarin和水楊酸鹽
2.含Coumarin和纖維蛋白溶解特性

3.含Coumarin和抗血小板特性
4.水楊酸鹽和凝血特性
5.具有抗血小板和纖維蛋白溶解特性
對其它藥物的影響：Coumarins也可能影響其它藥物作用，出於干擾降血糖劑(chlorpropamide和tolbutamide)和抗痙攣劑(phenytoin和phenobarbital)的代謝或排泄，而使此等藥物蓄積於體內。
風險高的病人：本品的治療範圍(治療指數)窄，故當本品投予某些病人時應審慎，例如，老年或虛弱病人，或當投予有任何出血性風險的情況。

肌內注射(IM)合併用藥時應侷限於上肢，如此易以人工加壓止血，易檢出血情況，與使用加壓止血帶。
當本品(或warfarin)與非類固醇抗炎藥(NSAID，包括阿斯匹靈)合併用藥時應審慎，且應確定是否需要改變抗凝血劑劑量，NSAID(包括阿斯匹靈)除了藥物交互作用可能改變PT/INR值外，也可能引起胃腸出血，消化性潰瘍和(或)穿孔。

如果每日需使用大劑量才能將病人的PT/INR值維持於正常治療範圍內，則需懷疑是否患有後天或先天warfarin抗性
病人資訊：抗凝血治療的目的是在避免自發性出血的前提下減低血液凝固能力，以防止血栓;欲獲得有效治療濃度並將併發症減至最低，部分需依靠病人與醫師有效溝通，接受正確指導與充分合作。應告知病人:一絕對遵循醫師處方的用法用量;若未經醫師同意，勿任意服用或停用任何其它藥物(包括水楊酸鹽，例如，阿斯匹靈和局部止痛劑)

和其它成藥:避免飲酒; 孕期勿用本品，而使用本品期間勿受孕(參見「禁忌」);避免從事可能造成創傷的活動或運動;應定期看診並作凝血酵素原時間(PT)試驗以監測療效;配戴「COFARIN使用中」的識別卡；若忘記服藥，需即刻與醫師連絡;當天即刻服用忘記服用的該劑，切勿於次日服用加倍劑量來彌補;食物中的維生素K含量可能影響本品的效果;食用正常均衡膳食，維持穩定維生素K攝取量;避免飲食習慣劇變，例如，食用大量綠色蔬菜。應避免時用小紅莓汁及其它小紅莓產品，如果這些產品是正常飲食的一部分，應告知醫師。有下痢、感染或發燒等病痛時即刻向醫師報告;如果有任何不尋常出血或症狀時即刻告知醫師，出血徵象與症狀包括:疼痛、腫脹或不適、傷口出血時間延長、月經流量增加或陰道出血、流鼻血、刷牙時齒齦出血、不尋常的出血或瘀青、紅色或暗褐色尿、紅色或焦黑色糞便、頭痛、暈眩、或虛弱。本品停止治療時，應告知病人本品的抗凝血效果可能延續二至五日左右。應告知病人所有warfarin sodium，usp的產品皆代表相同的藥物，不應同時服用，以免過量。

致癌和致突變作用與生育力受損:未曾進行本品的致癌與致突變作用試驗研究，也未曾評估本品對生殖能力方面的影響。
用於孕婦：懷孕用藥類別X(參見「禁忌」)。
用於兒童：未曾於隨機對照臨床試驗研究中確立本品用於18歲以下病人的安全性和效果，但本品用於小兒科病人治療與預防血栓栓塞已有明確文獻記載;用於兒童難以獲得與維持PT/INR治療範圍，因本品需要量可能改變，應更頻繁地測定PT/INR值。
用於老年人：60歲或更高齡的病患服用本品，可能出現超過預期PT/INR值的抗凝血作用(參見臨床藥理方面)。本品禁用於未在適當監測下的高齡病患。應小心監測投予本品給可能增加出血情況危險的高齡病患。建議對高齡病患施予較低的起始和維持劑量(參見用法用量)。

「副作用」：
本品可能引發的副作用包括:
*任何組織或器官的致命性或非致命性出血，此乃因抗凝血劑作用結果。出血徵象、症狀、或嚴重程度將依出血部位或出血程度而異。出血的併發症有:麻痺;感覺異常;頭痛，胸痛，腹痛，關節痛，肌肉痛，或其它疼痛;眩暈;呼吸急促，呼吸或吞嚥困難;不明原因的腫脹;虛弱;低血壓;或不明原因的休克。因此，當接受抗凝血治療病人有任何無明確診斷病因的抱怨時，應評估病情有出血的可能。

接受抗凝血治療期間，出血情況不一定與PT/INR值相關(參見「用藥過量-治療」)。
*當PT/INR值處於治療範圍而發生出血時，必須詳加診斷，可能揭露出過去未懷疑的病灶，例如，腫瘤、潰瘍等。
*皮膚和其它組織壞死(參見「警語」)。
*較不常見的副作用包括:過敏反應，全身性膽固醇微小栓塞，紫色足趾症候群，肝炎，膽汁鬱滯性肝臟傷害、黃疸，肝臟酵素數值增高，低血壓，血管炎，水腫，貧血，蒼白，發燒，發疹，皮膚炎包括水泡性發疹，蕁麻疹，狹心症，胸膈，腹痛包括絞痛，胃腸積氣/脹氣，倦怠，嗜睡，不適，衰弱無力，噁心，嘔吐，腹瀉，疼痛，頭痛，暈眩，失去意識，昏厥，昏迷，味覺倒錯，搔癢，禿髮，不耐寒冷和感覺倒錯包括感覺寒冷和寒顫。
長期接受Warfarin治療曾有引起氣管或支氣管鈣化之報導，但罕見，其臨床意義未明。抗凝血治療曾引起異常勃起，但原因尚待確立。

「用藥過量」：
徵象與症狀:懷疑或過量異常出血，例如，糞便或尿液帶血，血尿，月經出血量過大，黑糞，瘀點，過度瘀青，或表層創傷持續滲出，乃抗凝血劑作用超過滿意安全限度的早期表徵。
治療:無論伴有或未伴有出血，過度抗凝血作用可藉停藥控制，如有需要，可口服或注射維生素K1 (使用前請先參考維生素K1的說明書)。

使用維生素K1可能降低隨後對本品的治療反應，快速逆轉長期的PT/INR值，病人可能回復治療前的血栓狀態;恢復投予本品可逆轉維生素K1的影響，藉由小心調整劑量可再度獲得治療性PT/INR值。若需快速抗凝血作用，則使用肝素開始治療較為適當。
如果小出血惡化成大出血，則注射5-25mg(罕見高達50mg)維生素K1;重度出血的緊急情況，輸血200至500cc新鮮全血或新鮮冷凍血漿，或投予市售IX因子複合體，即可使凝血因子回復正常。使用這些血液製品可能有感染肝炎或其它病毒性疾病的風險;IX因子複合體也有可能引起血栓的風險，因此，這些製劑僅能用於本品用藥過量而繼發之大量或有生命危險的出血情況。 IX因子純製劑不可使用，原因是純製劑無法升高凝血酵素原之血漿濃度，VII因子和X因子濃度如同IX因子濃度般，也被COFARIN治療抑制;如果嚴重失血也可給予紅血球。老年病人或心臟病病人輸血或輸注血漿時應小心監測以防肺水腫。

【用法用量】 本藥須由醫師處方使用

說明
本品用法用量須依個別病人的PT/INR反應個別調整。目前可得的最有效資料支持下列COFARIN給藥劑量建議。
靜脈血栓栓塞(包括深部靜脈血栓(DVT)和肺栓塞(PE)): 對於暫時性(可恢復的)危險因子續發的第一次DVT或PE事件，建議病患接受warfarin治療3個月。對於第一次不明原因的DVT或PE事件，建議病患接受warfarin治療至少6到12個月。對於兩次或更多次有歷史紀錄的DVT或PE事件，建議warfarin無限期治療。對於第一次DVT或PE事件的病患，如果病歷記錄有抗磷脂抗體(antiphospholipid antibody)或有兩次或更多次容易出現血栓的情況，建議治療12個月，同時也會建議無限期治療。對於第一次DVT或PE事件的病患，如果病歷記錄有抗凝血酶(antithrombin)、C蛋白質、S蛋白質缺乏，或第V Leiden因子或凝血酶原(prothrombin)2010基因突變，或同胱胺酸血症(homocystinemia)、或高濃度第VIII因子(>正常的第90百分位數)時，建議治療6到12個月，同時也會對不明原因的血栓症，建議無限期治療。接受抗凝劑無限期治療的病患，要定期評估風險及效益。所有持續治療的時間，Warfarin的劑量都要調整，以保持於INR目標2.5(INR範圍2.0到3.0)。這些建議得到第7屆ACCP指引的支持。
心房纖維顫動：最近五次臨床試驗研究中，評估warfarin用於非瓣膜性心房纖維顫動(AF)病人的效果，對試驗研究結果分析顯示warfarin減少血栓栓塞(包括中風)發生率，於中高INR值(2.0-4.5)或低INR值(1.4-3.0)的效果類似;於低INR值時，小出血顯著減少。目前沒有進行過心房顫動和心臟膜心臟病患者的適當、良好對照的研究。用於瓣膜性心房纖維顫動病人的臨床試驗研究無法獲得類似資料;非瓣膜性心房纖維顫動試驗研究結果證實美國胸腔醫師學院(ACCP)推介-INR＝2.0-3.0適用於AF病人長期接受warfarin治療。

我們建議中風高危險群的持續心房顫動(AF)或陣發性AF病患，要接受口服warfarin抗凝劑治療。中風高危險是指有下列因子:先前有過缺血性中風、暫時性缺血發作或全身插栓、>75歲、左心室收縮功能中度或嚴重障礙或鬱血性心臟衰竭、高血壓病史、或糖尿病等)。對於持續性AF或陣發性AF病患，年紀65到75歲，沒有其他危險因子，但是有中等程度的中風危險性時，建議給予口服warfarin或每日aspirin 325mg的抗血栓治療。對於同時罹患AF和二尖瓣狹窄的病患，建議給予口服warfarin的抗凝治療(第7屆ACCP)。對於有AF和人工心臟瓣膜的病患，應該使用口服warfam的抗凝治療，INR目標可以高一些，並且由瓣膜類型和位置，以及病患條件，決定要不要添加Aspirin。

人工與生物修補型心臟瓣膜：對所有機械人工心臟瓣膜的病患，都建議使用warfarin。對於在主動脈位置裝St. Jude Medical(聖保羅，明尼蘇達)雙葉(bicaflea)瓣膜的病患，建議的INR目標是2.5(範圍2.0到3.0)。對於在二尖瓣位置裝傾斜盤(tilting disk)瓣膜和雙葉機械瓣膜的病患，第7屆ACCP建議的INR目標是3.0(範圍2.5到3.5)。對於裝籠內球(caged ball)或籠內盤(caged disk)瓣膜的病患，建議的INR目標是3.0(範圍2.5到3.5)再加Aspirin每日75到100mg。對於裝生物性人工瓣膜的病患，如果瓣膜是二尖瓣位置，建議給予warfarin治療，而INR目標是2.5(範圍2.0到3.0)；如果瓣膜是在主動脈位置，則建議在安裝瓣膜後前3個月給予治療。對大多數病人而言，INR值高於4.0顯然無法提供任何額外的治療效益，反倒伴隨有出血風險增高。

初劑量：本品劑量須依個別病人對本品的敏感度，依PT/INR值指示決定;使用大劑量可能造成出血或其它併發症，而無法提供更快速防止栓子形成的保護效果，故不推薦使用大劑量;老年病人、虛弱病人和(或)對本品反應可能高於PT/INR預期值的病人，推薦以低劑量開始治療(參見「警語」)，初劑量由每日2mg至5mg開始使用，並依PT/INR測量值調整劑量。

維持劑量：多數病人以每日2mg至10mg劑量皆可獲得滿意的維持效果，可藉錠劑刻痕分成半錠來彈性調整劑量，個別病人的劑量與時間間隔須依凝血酵素原反應而定。

治療時間：治療時間長短須依個別病人調整，但一般而言，抗凝血治療須持續至血栓與栓塞發生的危險期結束為止。

忘記服藥：本品的抗凝血效果持續24小時以上，如果病人於規定時間忘記服藥，應儘早於同一天補服該劑，病人不可藉著加倍服藥來補足忘記服用的藥量，應向醫師求救。

檢驗室控制：PT可反映維生素K依賴型因子VII，X和II受抑制;世界衛生組織於1983年引進了一套口服抗凝控制的標準化凝血酶原時間(PT)系統。這一套系統是檢測國際標準化比值(International Normalized Ratio, INR)，以提供一個共同的準則，以傳達PT結果和判讀治療範圍。

開始投予初劑量後，即應每日測量PT，直至PT/INR值穩定於治療範圍為止;隨後測量PT/INR值的間隔時間須由醫師判定病人對本品的反應決定，使個別病人維持於治療範圍內。在得知穩定用法用量後，通常以1至4週間隔測量PT/INR值即可;當其它warfarin製劑與本品互換使用時或當併用其它藥物時，為確保充分控制，應進行額外PT試驗(參見「注意事項」)。

Warfarin 治療的安全性和有效性，可以經由提升檢驗室檢測的控制品質來改善。一些報告指出，一般的照護監測下，病患只有33%到64%的時間是在治療範圍內。在抗凝治療專科診所治療，能夠自我檢測和自我監測的病患，和使用電腦程式協助管理的病患，在治療範圍內的時間會明顯的多很多(56%到93%)。自我檢測的病患出血事件比一般照護的病患少。

牙科與外科手術期間的治療：病人接受牙科或外科手術時需要臨床醫師與外科醫師和牙醫師間的密切配合，手術前須進行PT/INR值測量。用於低侵襲性手術的病人，可於手術前、中或後接受抗凝血治療，調整劑量使用PT/INR值維持於治療範圍的低限，即可安全地繼續接受抗凝血治療手術部位限於可有效採用局部止血之處，此種情況下，可進行牙科或小手術而無不當的出血風險;有些手術可能需要停藥，但即使短時間停用本品，也需慎重考量風險效益。

由肝素治療轉換：因本品的抗凝血效果較慢，故最初較適合使用肝素獲得快速抗凝血效果;轉換成本品治療可與肝素同時開始或延遲3至6日才開始;欲確保連續抗凝血效果，建議仍持續使用全劑量肝素治療，而本品與肝素重疊4至5日，直至以PT/INR測量達到治療反應。當本品達到理想的PT/INR值或凝血酵素原活性時，可停用肝素。

本品可增高aPTT試驗反應，即使無肝素存在亦如此;初期使用本品治療時，干擾肝素抗凝血作用的臨床試驗意義較低。由於肝素會影響PT/INR值，故同時接受肝素與COFARIN治療病人至少於下連時間應採血測量PT/INR值:
*最後一次大劑量靜脈投予肝素後5小時;或
*連續靜脈輸注肝素結束後4小時;或
*最後一次皮下注射肝素後24小時。

【包裝】
1000錠以下瓶裝及盒裝。室溫(15-30℃)下避光貯存，置於包裝盒內至需用時方取用。

	政德製藥股份有限公司
	雲林縣大埤鄉嘉興村豐田路2號