欣服寧 錠 1 毫克 SYNFARIN tablets 1mg 衛署藥製字第 050068 號
欣服寧 錠 2.5 毫克 SYNFARIN tablets 2.5mg 衛署藥製字第 055237 號
欣服寧 錠 3 毫克 SYNFARIN tablets 3mg 衛署藥製字第 050230 號
欣服寧 錠 5 毫克 SYNFARIN tablets 5mg 衛署藥製字第 052458 號

警告：出血風險(依文獻記載)

- **Warfarin可能引起大出血或致死性出血[請參閱警語與注意事項]。**
- **所有接受治療的病患都要定期檢測國際標準比(INR) [請參閱用法用量]。**
- **藥物、飲食改變，以及會影響Warfarin治療達到INR值的其他因素[請參閱藥物交互作用]。**
- **要教導病患採取一些預防措施，將出血的風險降到最低，以及出現出血的徵象和症狀時應通報病患。**

1 適應症

1. 預防及/或治療靜脈栓塞症及其相關疾病，以及肺栓塞。
2. 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。

2 用法用量(本藥須由醫師處方使用)

<u>說明</u>

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Warfarin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個個月。對於兩次或更多次有病歷記錄的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) 20210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，要定期評估風險和效益。所有持續治療的時間，Warfarin的劑量都要調整，以保持在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瓣膜心臟病病患的適當、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性心房顫動(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和/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和人工心瓣膜的病患，應該要使用口服warfarin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(bileaflet)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，如果瓣膜是在二尖瓣位置，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，推薦以低劑量開始投藥 (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。

2.1 忘記服藥

Warfarin的抗凝血效果可持續24小時以上，如果病患於規定時間忘記服藥，則應儘早於同一天補服該劑，病患不可於隔天藉著加倍服藥來補足忘記服用的藥量。

2.2 牙科與外科手術期間的治療

病患在接受某些牙科或外科手術時，可能需要停止Warfarin治療或改變劑量，但即使短時間停藥，也需慎重考量風險效益。在進行牙科或外科手術之前，應先測量INR值。對於接受低侵襲性手術的病患，而且必須在手術前、手術期間或手術後立即接受抗凝血治療者，可調整Warfarin的用量，以維持INR治療範圍的低限，即可安全地繼續接受抗凝血治療。

2.3 由其他抗凝血劑改用本品

肝素

由於Warfarin必須經過數日才能完全發揮其抗凝血效果，故最初較適合使用肝素以獲得快速凝血效果。初期使用Warfarin治療時，干擾肝素抗凝血作用的臨床意義最低。轉換成Warfarin治療可與肝素同時開始或延遲3至6日才開始；欲確保具有治療性抗凝血效果，建議仍持續使用全劑量肝素治療，而Warfarin與肝素重疊治療4至5日，直至經INR測量確定已達到理想的治療反應為止。當達到理想的治療反應時，可停用肝素。

由於肝素會影響INR值，故病患在同時接受肝素與Warfarin治療時，應至少於下述時間監測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。

Warfarin可增高活化部分凝血活酶時間(aPTT)試驗反應，即使無肝素存在亦然。在INR的目標範圍，已發現有嚴重的aPTT延長情形(> 50秒)，這表示術後出血的風險增加。

其他抗凝血劑

關於轉換成Warfarin的用藥指引，請參考其他抗凝血劑之仿單內容。

3 成分

1 毫克每錠中含有 Warfarin Sodium…1mg.(as crystalline warfarin sodium clathrate…1.1mg)
2.5 毫克每錠中含有 Warfarin Sodium…2.5mg.(as crystalline warfarin sodium clathrate…2.75mg)
3 毫克每錠中含有 Warfarin Sodium…3mg.(as crystalline warfarin sodium clathrate…3.3mg)
5 毫克每錠中含有 Warfarin Sodium…5mg.(as crystalline warfarin sodium clathrate…5.5mg)

4 禁忌症(依文獻記載)

- **懷孕**

除了具有血栓栓塞高風險且裝機械性心臟瓣膜的孕婦之外，Warfarin禁用於孕婦[請參閱警語與注意事項及使用於特殊族群]。Warfarin使用於孕婦身上時，會導致胎兒的傷害。在懷孕期間暴露於Warfarin會導致一種特定型態的嚴重先天性畸形(Warfarin胚胎病變及胚胎毒性)、胎兒的致命性出血，以及增加自發性流產與胎兒死亡的風險。若於懷孕期間使用Warfarin，或在用藥期間受孕，則應告知病患對胎兒可能造成的風險[請參閱警語與注意事項及使用於特殊族群]。

- **出血傾向或血液惡病質**
- **即將接受或計畫接受中樞神經系統手術、眼部手術，或須切開大部份表皮之外傷手術[請參閱警語與注意事項]**
- **相關出血傾向：**
  - **活動性潰瘍，或明顯的胃腸道、生殖泌尿道或呼吸道出血**
  - **中樞神經系統出血**
  - **腦動脈瘤、主動脈剝離**
  - **心包炎與心包膜積水**
  - **細菌性心內膜炎**
- **先兆性流產、子癇症和子癇前症**
- **未受監督且具有極可能無法配合治療之相關情況的病患**
- **脊椎穿刺，以及其他可能引發無法控制的出血之診斷或治療程序**
- **對warfarin或本品的任何其他成分過敏(例如全身性過敏反應) [請參閱不良反應]**
- **重要局部阻斷麻醉或腰椎阻斷麻醉**
- **惡性高血壓**

5 警語與注意事項(依文獻記載)

5.1 出血

Warfarin可能引起大出血或致命性出血，出血比較有可能發生於開始治療的第一個月內。出血危險因子包括：抗凝血作用太強(INR >4.0)、年齡≧65歲、病史顯示INR變化很大、胃腸出血病史、高血壓、腦血管疾病、貧血、惡性腫瘤、創傷、腎功能損傷、特定遺傳因子[請參閱臨床病理學]、同時使用的藥物[請參閱藥物交互作用]與長期Warfarin治療。

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，以及適合臨床狀況的最短持續治療時間等，都可以對出血高危險群病患有所助益。然而，將INR維持在治療範圍內，並無法完全排除出血的風險。

藥物、飲食改變，以及會影響Warfarin治療達到INR值的其他因素在開始使用或停用其他藥物(包括植物藥)時，或是在變更其他藥物的劑量時，都要更頻繁監測INR值[請參閱藥物交互作用]。

教導病患採取一些預防措施，將出血的風險降到最低，以及出現出血的徵象和症狀時應通報病患。

5.2 組織壞死

皮膚和其他組織壞死及(或)壞疽是少見(<0.1%)但嚴重的風險。壞死可能與局部血栓有關，通常出現於使用Warfarin治療開始的數日內；曾報告數個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。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。出現壞死時，應停止Warfarin治療，如果必須持續抗凝血治療，可考慮使用其他藥物。

5.3 全身性粥狀栓子與膽固醇微栓子

使用Warfarin進行抗凝血治療，可能會促進釋放粥狀斑塊栓子。全身性粥狀栓子和膽固醇微栓子的存在伴隨有多種徵象與症狀，視其栓塞的部位而定。影響最大的內臟器官是腎臟，接著分別是胰臟、脾臟和肝臟；有些病例甚至惡化至壞死或死亡。由微栓子引起的獨特足部症候群，被稱為「紫色足趾症候群」，若觀察到有此現象時，請停止Warfarin治療。如果必須持續抗凝血治療，可考慮使用其他藥物。

5.4 肝素誘發性血小板減少症

患有肝素誘發性血小板減少症(HIT)以及HIT合併血栓形成症候群(HITTS)之病患，請勿使用Warfarin作為初始治療。HIT病患和HITTS病患在肝素療程結束，開始使用或繼續使用Warfarin期間，發生肢端缺血、壞死和壞疽的報告。某些病患的後遺症更可能導致截除患部或死亡。在血小板計數恢復正常後，可考慮使用Warfarin治療。

5.5 用於裝機械性心臟瓣膜之孕婦

Warfarin使用於孕婦身上時，會導致胎兒的傷害。雖然在懷孕期間禁用Warfarin，但對於有血栓栓塞高風險且裝機械性心臟瓣膜的孕婦而言，使用Warfarin的潛在利益可能大於風險。在這些個別情況中，應與病患共同檢視開始或繼續接受Warfarin治療之決策，病患並考慮到個別病患醫療狀況的相關特定風險及效益，以及最新的醫療指引。在懷孕期間接觸Warfarin會導致一種特定型態的嚴重先天性畸形(Warfarin胚胎病變及胚胎毒性)、胎兒的致命性出血，以及增加自發性流產與胎兒死亡的風險。如欲於懷孕期間使用本藥，或在使用本藥期間受孕，則應告知病患對胎兒可能造成的風險。[請參閱使用於特殊族群]。

5.6 具生育能力之婦女

在懷孕期間接觸Warfarin可能導致流產、生殖缺陷或胎兒死亡。與具有生育能力且接受Warfarin治療的婦女，共同討論其生育計畫[請參閱禁忌症及使用於特殊族群]。

5.7 其他會增加風險的臨床狀況

下列臨床狀況可能會增加Warfarin治療的風險：

- **中度至重度肝功能不全**
- **感染性疾病或腸道菌叢紊亂(如熱帶口瘡、抗生素治療)**
- **使用留置導管**
- **重度至中度高血壓**
- **缺乏調節抗凝血反應的蛋白質C：Warfarin會降低自然存在的抗凝血物質-蛋白質C及蛋白質S之合成。先天或後天缺乏蛋白質C或其輔助因子(蛋白質S)與投予Warfarin後發生的組織壞死有關。開始接受Warfarin治療時併用肝素進行抗凝血劑治療5-7日，可使此類病患的組織壞死發生率降低。**
- **眼部手術：在白內障手術中，使用Warfarin，可能與尖針和局部阻斷麻醉的輕微併發症顯著增加有關，但與可能危及視力的手術出血併發症無關。由於停用Warfarin或降低劑量可能導致嚴重的血栓栓塞性併發症，故應權衡抗凝血劑治療的風險與利益，以決定是否在進行侵襲性與複雜性相對較低的眼部手術(如水晶體手術)之前停用Warfarin。**
- **真性紅血球增多症**
- **血管炎**
- **糖尿病**

【注意事項】
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。
5.8 影響INR的內生因素
下列因素可能是造成INR反應增加的原因：腹瀉、肝臟疾病、營養狀態不佳、脂漏或維生素K缺乏症。
下列因素可能是造成INR反應減少的原因：維生素K攝取量增加，或天生具Warfarin抗性。

6 不良反應(依文獻記載)
下列Warfarin嚴重不良反應在本仿單的其他段落有較詳盡之說明：
- 出血[請參閱加框警語、警語與注意事項，以及用藥過量]
- 皮膚及其他組織壞死[請參閱警語與注意事項]
- 全身性粥狀栓子與膽固醇微栓子[請參閱警語與注意事項]

Warfarin的其他不良反應包括：
- 免疫系統疾病：過敏反應(包括蕁麻疹和全身性過敏性反應)
- 血管障礙：血管炎
- 肝膽疾病：肝炎、肝臟酵素升高。膽汁鬱積性肝炎(Cholestatic hepatitis)與同時使用Warfarin和Ticlopidine有關。
- 胃腸障礙：噁心、嘔吐、腹瀉、味覺異常、腹痛、胃腸脹氣、腹脹
- 皮膚異常：皮疹、皮膚炎(包括大皰性藥疹)、搔癢、禿髮
- 呼吸障礙：氣管或支氣管鈣化
- 一般障礙：寒顫

7 藥物交互作用(依文獻記載)
藥物可經由藥效學或藥物動力學機轉而與Warfarin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作用(止血功能受損，凝血因子合
成減少)、競爭性拮抗作用(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。
在開始使用或停用其他藥物(包括植物藥)時，或是在變更其他藥物的劑量時，包括短期使用之藥物(如抗生素、抗真菌劑、皮質類固醇)，都應更頻
繁監測INR值[請參閱加框警語]。
更多關於Warfarin交互作用或出血相關不良反應的資訊，請參考所有目前併用藥物之仿單內容。

7.1 CYP450交互作用
Warfarin代謝作用相關的CYP450同功酵素包括CYP2C9、2C19、2C8、2C18、1A2和3A4。較強效的S 對掌異構物是由CYP2C9代謝，而R 對掌
異構物則是由CYP1A2和3A4代謝。
- CYP2C9、1A2及(或)3A4的抑制劑，可能經由增加warfarin暴露量，而提高warfarin作用(INR反應增高)。
- CYP2C9、1A2及(或)3A4的誘發劑，可能經由減少warfarin暴露量，而降低warfarin作用(INR反應下降)。

CYP2C9、1A2和3A4的抑制劑與誘發劑，列舉於下方表2；但此清單並未包含所有的抑制劑與誘發劑。更多關於CYP450交互作用的資訊，請參考
所有目前併用藥物之仿單內容。在開始使用、停用其他藥物時，或是改變併用藥物劑量時，皆應考量CYP450抑制作用和誘導作用。若併用藥物是CYP2C9、1A2及(或)3A4之抑制劑或誘發劑，應密切監測INR。
表2：CYP450與Warfarin交互作用的例子

酵素	抑制劑	誘發劑
CYP2C9	amiodarone、capecitabine、cotrimoxazole、etravirine、fluconazole、fluvastatin、fluvoxamine, metronidazole、miconazole、oxandrolone、sulfinpyrazone、tigecycline、voriconazole、zafirlukast	aprepitant、bosentan、carbamazepine、苯巴比妥、rifampin
CYP1A2	acyclovir、allopurinol、咖啡因、cimetidine、ciprofloxacin、disulfiram、enoxacin、famotidine、fluvoxamine、methoxsalen、mexiletine、norfloxacin、口服避孕藥、phenylpropanolamine、propafenone、propranolol、terbinafine、thiabendazole、ticlopidine、verapamil、zileuton	montelukast、moricizine、omeprazole、苯巴比妥、phenytoin、吸菸
CYP3A4	alprazolam、amiodarone、amlodipine、amprenavir、aprepitant、atorvastatin、atazanavir、bicalutamide、cilostazol、cimetidine、ciprofloxacin、clarithromycin、conivaptan、cyclosporine、darunavir/ritonavir、diltiazem、紅黴素、fluconazole、fluoxetine、fluvoxamine、fosamprenavir、 imatinib、indinavir、isoniazid、itraconazole、ketoconazole、lopinavir/ritonavir、nefazodone、nelfinavir、nilotinib、口服避孕藥、posaconazole、ranitidine、ranolazine、ritonavir、saquinavir、telithromycin、tipranavir、voriconazole、zileuton	armodafinil、amprenavir、aprepitant、bosentan、carbamazepine、efavirenz、etravirine、modafinil、nafcillin、phenytoin、pioglitazone、prednisone、rifampin、rufinamide

7.2 可增加出血風險之藥物
已知可增加出血風險的藥物，列舉於表3。由於這些藥物與Warfarin併用時會增加出血風險，故應密切監測接受任何此類藥物治療併用Warfarin的病患。
表3：會增加出血風險之藥物

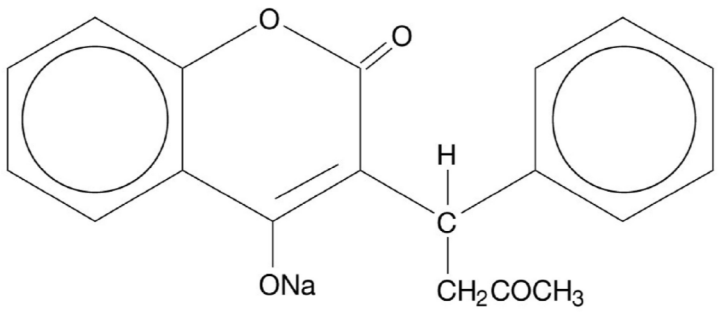
藥物類別	特定藥物
抗凝血劑	argatroban、dabigatran、bivalirudin、desirudin、肝素、lepirudin
抗血小板藥	阿斯匹靈、cilostazol、clopidogrel、dipyridamole、prasugrel、ticlopidine
非類固醇抗炎藥	celecoxib、diclofenac、diflunisal、fenoprofen、ibuprofen、indomethacin、ketoprofen、ketorolac、mefenamic acid、naproxen、oxaprozin、piroxicam、sulindac
血清素再攝取抑制劑	citalopram、desvenlafaxine、duloxetine、escitalopram、fluoxetine、fluvoxamine、milnacipran、paroxetine、sertraline、venlafaxine、vilazodone

7.3 抗生素與抗真菌劑
服用Warfarin的病患在併用抗生素或抗真菌劑時有INR變化之報告，但臨床藥物動力學試驗未顯示這些藥物對於Warfarin的血漿濃度具有相同作用。
對於正在服用warfarin的病患，在開始使用或停用任何抗生素或抗真菌劑時，應密切監測其INR值。
7.4 植物產品(草藥)與食物
服用Warfarin如併用植物產品(草藥)應格外謹慎。少數適當且控制良好的研究正在評估植物藥與Warfarin的代謝與藥理交互作用。由於植物性藥劑之製程缺乏標準化，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。
有些植物性藥物在單獨服用時，可能發生出血事件(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Warfarin的抗凝血作用有加成效果。
反言之，有些植物性藥物可能會降低Warfarin的作用(例如輔酶Q10、聖約翰草、人參)。有些植物性藥物和食物可能經由CYP450與Warfarin產生交互作用(例如紫錐花、葡萄柚汁、銀杏、白毛茛、聖約翰草)。
在開始使用或停用任何植物藥時，應額外測量INR以監測病患的反應。

8 使用於特殊族群(依文獻記載)
8.1 懷孕
裝機械性心臟瓣膜的孕婦使用D級懷孕用藥[請參閱警語與注意事項]，其他懷孕族群使用X級懷孕用藥[請參閱禁忌症]。
除了具有血栓栓塞高風險、裝機械性心臟瓣膜的孕婦，以及使用Warfarin的潛在利益可能大於風險之外，Warfarin禁用於孕婦。
Warfarin使用於孕婦身上時，會導致胎兒的傷害。在懷孕期間暴露於Warfarin會導致一種特定型態的嚴重先天性畸形(warfarin胚胎病變)、胎兒出血，以及增加自發性流產與胎兒死亡的風險。目前尚未在動物身上，評估Warfarin對生殖能力和發育方面的影響。病患若要在懷孕期間使用本藥或在使用本藥期間懷孕，則應被告知對胎兒的潛在危險性。
Warfarin可通過人類胎盤，其在胎兒血漿中的濃度接近母體血漿濃度。在第一孕期使用warfarin，會導致一種特定型態先天性畸形，大約5%的使用者後代有先天性畸形。
Warfarin胚胎病變的特徵是鼻發育不全，有或無點狀骨骺(stippled epiphyses) (穿孔性軟骨成形不良)，以及生長發育遲滯(包括低出生體重)。亦曾有中樞神經系統和眼部異常之報告，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。在第二及第三孕期暴露於warfarin後，有造成智能遲緩、失明、腦裂畸形、小腦症、水腦症，與其他不良懷孕結果之報告[請參閱禁忌症及警語與注意事項]。
8.2 授乳的母親
根據已發表資料，在15名授乳母親的乳汁中未測得Warfarin。在15名足月產新生兒中，有6名哺餵母乳嬰兒的凝血酶原時間在預期範圍內。未取得其他9名哺乳嬰兒的凝血酶原時間檢測值。必須監測哺餵母乳嬰兒是否出現瘀青或出血的情形。尚未評估對早產兒的影響。
授乳婦女使用Warfarin時應小心謹慎。
8.3 兒童之使用
尚未針對任何兒童族群進行適當且有良好對照組的Warfarin研究，對兒童病患的最佳劑量、安全性及有效性仍未知。兒童使用Warfarin係基於成人數據及建議，目前有限的兒童資料來自於觀察性研究和病患登錄資料。使用Warfarin的兒童病患，應避免從事任何可能造成創傷的活動或運動。
由於嬰幼兒和兒童的凝血系統正處於發育狀態，血栓形成的生理學及對凝血劑產生的反應會不斷地發生變化。兒童族群的Warfarin使用劑量因病患年齡而異，以維持目標INR的所需劑量而言，通常嬰兒的每公斤所需毫克數最高，青少年最低。由於年齡、併用藥物、飲食，和目前醫療狀況，都會改變Warfarin 劑量需求，兒童病患可能難以達到INR目標並維持在其範圍內，因此建議更頻繁的檢測INR值。在兒童觀察性研究和病患登錄系統中，依病患群體及臨床照護中心分組，其出血率各不相同。
補充含維生素K營養品(包括嬰兒配方奶粉)的嬰幼兒和兒童，可能會對Warfarin治療產生抗藥性，而哺餵母乳的嬰幼兒則可能對Warfarin治療產生過敏。
8.4 老年人之使用
於臨床對照試驗中接受Warfarin sodium治療，而且其資料可供分析的病患總人數中，有1885名病患(24.4%)為65歲(含)以上，185名病患(2.4%)為75歲(含)以上。在有效性或安全性方面，這些病患與年輕病患之間並無整體差異，但不能排除某些老年人對藥物的敏感性較高。
在Warfarin的抗凝血效果方面，60歲(含)以上病患的INR反應值似乎高於預期[請參閱臨床藥理學]。Warfarin禁用於未在適當監測下的高齡病患。對於老年病患，在具有任何可能增加出血危險的情況或身體狀態，投予Warfarin時應小心監測。老年病患應考慮使用較低的起始劑量和維持劑量[請參閱用法用量]。
8.5 腎功能不全
在對Warfarin的抗凝血反應方面，腎臟廓清率被認為是次要決定因素。腎功能不全病患無須調整劑量。
8.6 肝功能不全
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的反應增強。此類病患在使用Warfarin時應小心謹慎。
8.7 具生育能力之婦女
在懷孕期間暴露於Warfarin可能導致自發性流產、生殖缺陷或胎兒死亡。對於具有生育能力且可能接受Warfarin治療的婦女，應告知治療效益與潛在生育風險。應與具有生育能力且接受Warfarin治療的婦女，共同討論其生育計畫。若病患於使用Warfarin期間受孕，則應向其告知可能對胎兒造成的風險。

9 用藥過量(依文獻記載)
9.1 徵象及症狀
出血(例如糞便或尿液帶血、血尿、月經出血量過大、黑便、瘀點、過度瘀青或表層創傷持續滲出，不明原因的血紅素降低)乃過度抗凝血的表徵。
9.2 治療
過度抗凝血作用之治療，取決於INR值、是否有出血，以及臨床狀況。停止Warfarin治療可逆轉其抗凝血作用，如有需要，可口服或注射維生素K_1。
使用維生素K_1可能降低隨後對Warfarin的治療反應，快速逆轉延長的INR值，病人可能回復治療前的血栓狀態；恢復投予Warfarin可逆轉維生素K的影響，藉由小心調整劑量可再度獲得治療性INR值。若需快速抗凝血作用，則使用肝素開始治療較為佳。
在必須緊急逆轉Warfarin作用的情況下，可考慮使用凝血酶原複合濃縮物(PCC)、新鮮冷凍血漿或活化因子VII治療。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；PCC和活化因子VII也有可能增加血栓形成的風險，因此，這些製劑僅能用於特殊情況，或使用於Warfarin用藥過量而繼發有生命危險的出血情況。

10 性狀
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-acetonylbenzyl)-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。其實驗式為C19H15NaO4，結構式如下所示：



Crystalline warfarin sodium呈白色，無臭無味結晶粉末，可被光脫色，極易溶於水，易溶於酒精，幾不溶於氯仿和乙醚。

口服型錠劑含有賦形劑資訊如下：

欣服寧錠 1 毫克	Lactose Anhydrous, New Coccine Aluminum Lake, Partly Pregelatinized Starch, Magnesium Stearate
欣服寧錠 2.5 毫克	Lactose Anhydrous, FD&C Yellow No.5 Aluminum Lake, FD&C Blue No.2 Aluminum Lake, Partly Pregelatinized Starch, Magnesium Stearate
欣服寧錠 3 毫克	Lactose Anhydrous, FD&C Blue No.2 Aluminum Lake, FD&C Yellow No.5 Al. Lake, New Coccine Aluminum Lake, Partly Pregelatinized Starch, Magnesium Stearate
欣服寧錠 5 毫克	Lactose, FD&C Yellow No.6 Aluminum Lake, Crospovidone, Povidone K 30,Magnesium Stearate

11 臨床藥理方面(依文獻記載)

11.1 作用機轉

Warfarin係經由抑制維生素K依賴型凝血因子的合成而發揮作用，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。維生素K是維生素K依賴型凝血因子在核糖體合成後期的必要輔助因子，維生素K可促進蛋白質內 γ–carboxyglutamic acid (對生物活性為必要的)殘基的生合成。

Warfarin被認為是藉由抑制維生素K環氧還原酶(VKORC1)酵素複合體的C1次單元，以達到干擾凝血因子合成，從而減少維生素K1環氧化物的再生。[請參閱臨床藥理學]。

11.2 藥效學

抗凝血效果通常於Warfarin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去時，Warfarin的效果變得更顯著。符合受影響的維生素K依賴型凝血因子和抗凝血蛋白質的半衰期：因子II – 60小時，VII–4-6小時，IX-24小時，X–48-72小時，蛋白質C及蛋白質S分別約為8小時和30小時。

11.3 藥物動力學方面

本品是warfarin的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 異構物的2至5倍，但通常更快速清除。

吸收

Warfarin在口服後大致完全吸收，一般於四小時內達到濃度峰值。

分佈

Warfarin的擬似分佈容積相對較小，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。該藥物與血漿蛋白之結合率約99%。

代謝

Warfarin之清除幾乎完全靠代謝作用，Warfarin由肝臟微粒體酵素之細胞色素P-450(CYP-450)進行立體選擇性代謝轉成無活性之羥化代謝物，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。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CYP450同功酵素包括CYP2C9、2C19、2C8、2C18、1A2和3A4。 CYP2C9是一種多形性酵素，可能是活體內調控warfarin抗凝血活性的人體肝臟CYP450之主要形式。病患若具有一或多種的CYP2C9變異型對偶基因，將會使S-warfarin的廓清率降低[請參閱臨床藥理學]。

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小時之間，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小時之間，而S-warfarin之半衰期介於21-43小時之間。使用放射性標記藥物進行研究，證實有高達92%的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。

老年病患

在Warfarin的抗凝血效果方面，60歲(含)以上老年病患的INR反應值似乎高於預期。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學等因素相關。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，但老年人的R-warfarin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[請參閱用法用量]。

亞洲病患

亞洲病患可能只需要較低的Warfarin起始劑量及維持劑量。一項納入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2-2.5之INR值。這些病患均能穩定地以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。

11.4 藥物基因體學

CYP2C9與**VKORC1**多形性

Warfarin的S對掌異構物主要是經由一種稱為CYP2C9的多形性酵素，代謝為7-hydroxywarfarin。變異型對偶基因(CYP2C9*2與CYP2C9*3)可減少CYP2C9酵素在活體外進行S-warfarin的7-羥化作用。CYP2C9*2與CYP2C9*3對偶基因在白種人的出現率約分別為11%和7%。

其他與降低酵素活性有關的CYP2C9對偶基因則較少出現，包括非洲裔族群的*5、*6和*11對偶基因，以及白種人的5、*9和*11。

在維生素K循環中，Warfarin透過抑制維生素K環氧還原酶(VKOR；一種多蛋白酵素複合物)，減少環氧化態維生素K再生為維生素K。已知VKORC1基因有特定的單一核苷酸多形性(如-1639G>A)，與Warfarin所需劑量的變動有關。VKORC1與CYP2C9基因變異大致可解釋絕大部分所需Warfarin劑量的變化。

CYP2C9及VKORC1基因型資訊(如果有的話)有助於對Warfarin起始劑量的選擇[請參閱用法用量]。

12 非臨床毒性學(依文獻記載)

12.1 致癌性、致突變性、損害生育能力

目前尚未進行Warfarin的致癌性、致突變性或生育力方面的研究。

13 臨床試驗(依文獻記載)

13.1 心房纖維顫動 (Atrial Fibrillation, AF)

在五項前瞻性、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患，Warfarin可顯著降低全身性血栓栓塞的風險(包括中風在內) (參見表4)。風險降低比例介於60%至86%之間，其中一項試驗除外 (CAFA：45%)，該試驗由於上述五項試驗中已有兩項試驗呈現正面的結果，故提早中止。試驗中大出血發生率介於0.6%至2.7%之間(參見表4)。

表4：Warfarin用於非風濕性心房纖維顫動病患之臨床試驗*

	病患數(N)				血栓性栓塞症		大出血事件百分比 (% Major Bleeding)	
研究名稱	使用 Warfarin-治療之病患	對照組之病患	PT Ratio	INR	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	355	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	0.01	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，但不包括出血性中風和暫時性腦缺血。

試驗結果顯示，同時罹患AF和二尖瓣狹窄的病患可受益於Warfarin所帶來的抗凝血效果[請參閱用法用量]。

13.2 機械性心臟瓣膜與生物修補型心臟瓣膜

在一項前瞻性、隨機分配、公開標記之正對照試驗中，254名裝機械性人工心臟瓣膜的病患，在單獨使用Warfarin治療時，其未出現血栓栓塞的間隔時間，明顯長於使用dipyridamole/阿斯匹靈 ($p < 0.005$)和pentoxifylline/阿斯匹靈($p < 0.05$)治療組病患。該試驗結果，如表5所示。

表5：Warfarin用於裝機械性人工心臟瓣膜病患之前瞻性、隨機分配、公開標記、正對照臨床試驗

	病患所接受之治療		
事件	Warfarin	Dipyridamole/阿斯匹靈	Pentoxifylline/阿斯匹靈
血栓栓塞	2.2/100 py	8.6/100 py	7.9/100 py
大出血	2.5/100 py	0.0/100 py	0.9/100 py

py = 病患年

在一項前瞻性、公開標記臨床試驗中，針對258名裝機械性人工心臟瓣膜病患，進行中強度(INR 2.65)對高強度(INR 9.0) Warfarin治療之比較，兩組病患的血栓栓塞發生率相似(分別為4.0次和3.7次/100病患年)。大出血較常見於高強度組。該試驗結果，如表6所示。

表6：Warfarin用於裝機械性人工心臟瓣膜病患之前瞻性、公開標記臨床試驗

	中強度Warfarin治療	高強度Warfarin治療
事件	INR 2.65	INR 9.0
血栓栓塞	4.0/100 py	3.7/100 py
大出血	0.95/100 py	2.1/100 py

py = 病患年

針對210名病患進行隨機試驗，比較於更換組織心臟瓣膜後，使用兩種強度Warfarin (INR 2.0-2.25相對於INR 2.5-4.0)治療3個月的療效，兩組的血栓栓塞發生率相似(大栓塞事件發生率分別為2.0% 相對於1.9%，而小栓塞事件發生率分別為10.8%相對於10.2%)。高強度INR組的大出血發生率為4.6%，相較於低強度INR組為零。

13.3 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週的病患，使用Warfarin治療至目標INR=2.8到4.8。主要評估指標為總死亡率與梗塞復發的組合；次要評估指標為評估腦血管事件，病患追蹤時間平均37個月，各項評估指標的結果(包括血管性死亡分析)，分別列於表7。

表7：WARIS -獨立事件之評估指標分析

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

RR=Relative risk(相對風險); Risk reduction(風險降低度)=(1-RR); CI=信賴區間(confidence interval); MI=Myocardial Infarction(心肌梗塞);py=patient years(病患年)

WARIS II (Warfarin、阿斯匹靈 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：每日阿斯匹靈160 mg是2.8到4.2，或Warfarin加每日阿斯匹靈75mg是2.0到 2.5。主要評估指標是綜合死亡、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。WARIS II 的研究結果列於表8。

表8：WARIS II -各治療組之事件分布

事件	阿斯匹靈 (N=1206)	Warfarin (N=1216)	阿斯匹靈加上 Warfarin (N=1208)	發生率比例 (95%信賴區間)	p-值
	事件數				
大出血[a]	8	33	28	3.35[b](ND)	ND
				4.00[c](ND)	ND
小出血[d]	39	103	133	3.21[b](ND)	ND
				2.55[c](ND)	ND
綜合評估指標[e]	241	203	181	0.81 (0.69-0.95)[b]	0.03
				0.71 (0.60-0.83)[c]	0.001
再度梗塞	117	90	69	0.56 (0.41-0.78)[b]	<0.001
				0.74 (0.55-0.98)[c]	0.03
血栓栓塞性中風	32	17	17	0.52 (0.28-0.98)[b]	0.03
				0.52 (0.28-0.97)[c]	0.03
死亡	92	96	95		0.82

a 大出血事件之定義為非致死性腦出血，或需要手術治療或輸血的出血事件。

b 發生率比例的計算方式為由阿斯匹靈組加Warfarin組，與阿斯匹靈組比較。

c 發生率比例的計算方式為Warfarin組比較阿斯匹靈組。
d 大出血事件為非致死性腦出血或需要手術治療的出血事件。
e 包括死亡、非致死性再度梗塞，以及血栓栓塞性腦中風。
CI =信賴區間
ND = not determined (未計算)

在發生大出血事件方面，有接受Warfarin治療的兩組是阿斯匹靈單一治療組的4倍。雖然阿斯匹靈加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發生率卻較高。

14 貯存

請保存於25℃及兒童伸手不及之處避光貯存。

15 包裝

欣服寧錠 1 毫克	粉紅-紅色錠劑	4~1000 粒塑膠瓶裝、鋁箔盒裝。
欣服寧錠 2.5 毫克	淡綠色錠劑	2~1000 粒塑膠瓶裝、鋁箔盒裝。
欣服寧錠 3 毫克	黃色-黃棕色錠劑	2~1000 粒塑膠瓶裝、鋁箔盒裝。
欣服寧錠 5 毫克	橘色錠劑	2~1000 粒塑膠瓶裝、鋁箔盒裝。

健喬信元醫藥生技股份有限公司

藥商地址：303新竹縣湖口鄉光復北路21巷4號
製造廠名：健喬信元醫藥生技股份有限公司 健喬廠
製造廠址：303新竹縣湖口鄉工業一路6號