

เอกสารกำกับยาภาษาไทย

## 1. ออฟาริน เม็ด 3 มิลลิกรัม

### ออฟาริน เม็ด 5 มิลลิกรัม

## 2. ตัวยาลำคัญและส่วนประกอบ

warfarin sodium 3 มิลลิกรัม/เม็ด

warfarin sodium 5 มิลลิกรัม/เม็ด

## 3. รูปแบบยา

**ออฟาริน ขนาด 3 มิลลิกรัม:** ยาเม็ดรูปกลมแบนสีฟ้าอ่อน (ซึ่งสีอาจเป็นจุดๆ) ด้านหนึ่งมีรอยแบ่งครึ่งเม็ด อีกด้านหนึ่งมีอักษร ORN 17

**ออฟาริน ขนาด 5 มิลลิกรัม:** ยาเม็ดรูปกลมแบนสีชมพู (ซึ่งสีอาจเป็นจุดๆ) ด้านหนึ่งมีรอยแบ่งครึ่งเม็ด อีกด้านหนึ่งมีอักษร ORN 18

## 4. คุณสมบัติเฉพาะทางคลินิก

### 4.1 ข้อบ่งใช้

ใช้รักษาและป้องกันการเกิดลิ่มเลือดของหลอดเลือดดำที่อยู่ลึก (deep venous thrombosis) และการอุดตันของหลอดเลือดที่ปอด (pulmonary embolism)

ใช้ป้องกันชนิดทุติยภูมิสำหรับการเกิดภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตาย และป้องกันภาวะแทรกซ้อนที่เกิดจากการเกิดลิ่มเลือดและการอุดตันจากลิ่มเลือด (ภาวะหมดสติตามด้วยอัมพาตเนื่องจากหลอดเลือดในสมองแตกหรืออุดตัน (stroke) หรือการอุดตันจากลิ่มเลือดของหลอดเลือดอื่นๆในร่างกาย) หลังจากเกิดภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตาย

ใช้ป้องกันภาวะแทรกซ้อนที่เกิดจากการเกิดลิ่มเลือดและการอุดตันจากลิ่มเลือดในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจห้องบนเต้นเร็วผิดปกติ (atrial fibrillation) หรือมีความผิดปกติของลิ้นหัวใจ หรือใช้ลิ้นหัวใจเทียม

ใช้รักษาและป้องกันภาวะสมองขาดเลือดชั่วคราว (transient ischemic attacks, TIA) และภาวะหมดสติตามด้วยอัมพาตเนื่องจากหลอดเลือดในสมองแตกหรืออุดตัน

### 4.2 การกำหนดขนาดยาและวิธีการให้ยา

พิสัยของ INR ที่เป็นที่หมายของการรักษาด้วยการใช้ยาป้องกันการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทาน

สำหรับการป้องกันภาวะแทรกซ้อนที่เกิดจากการเกิดลิ่มเลือดและการอุดตันจากลิ่มเลือดในผู้ป่วยที่ใช้ลิ้นหัวใจเทียม: INR 2.5-3.5

สำหรับภาวะอื่นๆ: INR 2.0-3.0

### ในผู้ใหญ่

ผู้ป่วยที่มีน้ำหนักในเกณฑ์ปกติและมี INR ที่เกิดขึ้นเองต่ำกว่า 1.2 ควรได้รับยา warfarin 10 มิลลิกรัมติดต่อกัน 3 วัน ขนาดยาที่ใช้ต่อไปให้เป็นไปตามตารางด้านล่าง ทั้งนี้ โดยดูจากค่า INR ที่วัดในวันที่ 4

ในผู้ป่วยนอกและสำหรับผู้ป่วยที่ขาดโปรตีน C หรือ โปรตีน S โดยกรรมพันธุ์ (ดูหัวข้อ 4.4 เรื่อง ค่าเตือนและข้อควรระวังพิเศษในการใช้ยา และข้อ 4.8 ผลไม่พึงประสงค์) ขนาดยาเริ่มต้นที่แนะนำคือ warfarin 5 มิลลิกรัม (\*) ติดต่อกัน 3 วัน ขนาดยาที่ใช้ต่อไปให้เป็นไปตามตารางด้านล่าง ทั้งนี้ โดยดูจากค่า INR ที่วัดในวันที่ 4

สำหรับผู้ป่วยสูงอายุ หรือมีรูปร่างเล็ก หรือผู้ป่วยที่มี INR ที่เกิดขึ้นเองสูงกว่า 1.2 หรือผู้ป่วยที่มีโรคอื่น (ดูหัวข้อ 4.4 เรื่องค่าเตือนและข้อควรระวังพิเศษในการใช้ยา) หรือได้รับยาอื่น (ดูหัวข้อปฏิกิริยากับยาอื่นและปฏิกิริยาในรูปแบบอื่นๆ) ที่อาจมีผลต่อประสิทธิภาพของการรักษาด้วยยาต้านการแข็งตัวของเลือด ขนาดยาเริ่มต้นที่แนะนำให้ใช้คือ warfarin 5 มิลลิกรัม (\*) ติดต่อกัน 2 วัน ขนาดยาที่ใช้ต่อไปให้เป็นไปตามตารางด้านล่าง ทั้งนี้ โดยดูจากค่า INR ที่วัดในวันที่ 3

วันที่ของการรักษา	INR	ขนาดของ warfarin (มิลลิกรัม/วัน)
1	-	10(5*)
2	-	10(5*)
3	<2.0 2.0 ถึง 2.4 2.5 ถึง 2.9 3.0 ถึง 3.4 >4.0	10(5*) 5 3 2.5 งดยา 1 วัน
4 -6	<1.4 1.4 ถึง 1.9 2.0 ถึง 2.4 2.5 ถึง 2.9 3.0 ถึง 3.9 4.0 ถึง 4.5 >4.5	10 7.5 5 4.5 3 งดยา 1 วัน ต่อกันให้ยา 1.5 งดยา 2 วัน ต่อกันให้ยา 1.5
7	1.1 ถึง 1.4 1.5 ถึง 1.9	<u>ขนาดยาต่อสัปดาห์</u> เพิ่มขนาดยาขึ้น 20% เพิ่มขนาดยาขึ้น 10%

	2.0 ถึง 3.0	คงขนาดยาไว้ตามเดิม
	3.1 ถึง 4.5	ลดขนาดยาลง 10%
	>4.5	งดยาจนกระทั่ง INR <4.5 แล้วจึงให้ยา ต่อโดยลดขนาดยาลง 20%

ให้วัด INR ทุกวันจนกระทั่งได้ระดับคงที่ตามเป้าหมายที่วางไว้ ซึ่งโดยปกติใช้เวลาประมาณ 5 ถึง 6 วันหลังจากเริ่มการรักษา หลังจากนั้นอาจวัด INR ห่างขึ้นเป็นสัปดาห์ละครั้งและจนกระทั่งเป็นการวัดทุก 4 สัปดาห์ หากค่า INR มีการแกว่งมากหรือผู้ป่วยมีโรคของตับหรือมีโรคที่มีผลต่อการดูดซึม vitamin K ต้องมีช่วงห่างของการวัด INR ต่ำกว่า 4 สัปดาห์ หากมีการเพิ่มยาชนิดอื่นหรือมีการหยุดใช้ยาอื่นที่เคยใช้อยู่จำเป็นต้องมีการวัด INR ที่สูงขึ้น ในการใช้นี้ในระยะยาวต้องมีการปรับขนาดยาตามขนาดยารวมต่อสัปดาห์ดังที่ปรากฏในตารางด้านบน ถ้าจำเป็นต้องมีการปรับขนาดยาคควรวัด INR ครั้งต่อไปหลังจากปรับขนาดยาแล้ว 1 หรือ 2 สัปดาห์ หลังจากนั้นช่วงการวัด INR อาจห่างขึ้นจนกระทั่งเป็นทุก 4 สัปดาห์

### ในเด็ก

การเริ่มการรักษาและการติดตามผลการรักษาด้วยยาต้านการแข็งตัวของเลือดต้องทำโดยกุมารแพทย์ ขนาดยาอาจปรับตามตารางด้านล่าง

วันที่ 1	หากวัด INR เริ่มต้น (baseline) ได้ 1.0 ถึง 1.3 ให้ยา loading dose 0.2 มิลลิกรัม/กิโลกรัม โดยการรับประทาน
การใช้ยา loading dose ในวันที่ 2 ถึง 4 หาก INR มีค่า 1.1 ถึง 1.3 1.4 ถึง 1.9 2.0 ถึง 3.0 3.1 ถึง 3.5 > 3.5	<b>วิธีการที่ใช้</b>  ให้ loading dose ซ้ำ ให้ยา 50% ของ loading dose ให้ยา 50% ของ loading dose ให้ยา 25% ของ loading dose ไม่ต้องให้ยาจนกระทั่ง INR <3.5 แล้วจึงเริ่มให้ยาต่อในขนาดลดลงจากขนาดยาเดิม 50%
การให้ยาเพื่อรักษาระดับยา หาก INR มีค่า 1.1 ถึง 1.4 1.5 ถึง 1.9 2.0 ถึง 3.0	<b>วิธีการที่ใช้ (ขนาดยาต่อสัปดาห์)</b> เพิ่มยาอีก 20% ของขนาดยาที่ใช้ เพิ่มยาอีก 10% ของขนาดยาที่ใช้ ไม่ต้องเปลี่ยนแปลงขนาดยา

3.1 ถึง 3.5 >3.5	ลดยาลง 10% ของขนาดยาที่ใช้ ไม่ต้องให้ยาจนกระทั่ง INR <3.5 แล้วจึงเริ่มให้ ยาต่อในขนาดลดลงจากขนาดยาเดิม 20%
---------------------	--

### ในกรณีศัลยกรรม

การรักษาด้วยยาต้านการแข็งตัวของเลือดก่อน ในระหว่างหรือหลังการผ่าตัด อาจทำได้ดังต่อไปนี้ (ในกรณีที่จำเป็นต้องย้อนฤทธิ์การต้านการแข็งตัวของเลือดโดยด่วน ดูหัวข้อ 4.9 การใช้ยาเกินขนาด)

หาระดับ INR หนึ่งสัปดาห์ก่อนกำหนดการผ่าตัด

หยุดใช้ warfarin 1 ถึง 5 วันก่อนการผ่าตัด หากผู้ป่วยมีความเสี่ยงต่อการเกิดลิ่มเลือดสูงควรใช้ heparin ชนิดน้ำหนักโมเลกุลต่ำ โดยฉีดเข้าใต้ผิวหนังเพื่อเป็นการป้องกัน

ระยะเวลาที่ควรหยุดใช้ warfarin ก่อนการผ่าตัดขึ้นกับค่า INR ให้หยุดใช้ warfarin

- 5 วันก่อนการผ่าตัดถ้า INR > 4.0
- 3 วันก่อนการผ่าตัดถ้า INR = 3.0 ถึง 4.0
- 2 วันก่อนการผ่าตัดถ้า INR = 2.0 ถึง 3.0

ให้หาระดับ INR ในตอนเย็นของวันก่อนวันผ่าตัด และให้ vitamin K<sub>1</sub> ในขนาด 0.5 ถึง 1 มิลลิกรัม โดยรับประทาน หรือให้โดยการฉีดเข้าหลอดเลือดดำ ถ้า INR > 1.8

ควรพิจารณาว่าผู้ป่วยสมควรได้รับ heparin ชนิดไม่แยกส่วน (unfractionated heparin) โดยการหยดเข้าหลอดเลือดดำ หรือการรักษาด้วย heparin ชนิดน้ำหนักโมเลกุลต่ำเพื่อเป็นการป้องกันในระหว่างวันที่เข้ารับการผ่าตัดหรือไม่

ใช้ heparin ชนิดน้ำหนักโมเลกุลต่ำโดยการฉีดเข้าใต้ผิวหนังต่อไปเป็นเวลา 5 ถึง 7 วันหลังการผ่าตัดร่วมกับการเริ่มรักษาด้วย warfarin ใหม่

ใช้ warfarin ในขนาดสำหรับการรักษาต่อเนื่องตามปกติ (normal maintenance dose) ต่อไปในตอนเย็นของวันที่มีการผ่าตัดเล็ก และในวันที่ผู้ป่วยเริ่มได้รับสารอาหารทางปากหลังจากการผ่าตัดใหญ่

### 4.3 ข้อห้ามใช้

ผู้ที่แพ้ต่อ Warfarin หรือส่วนประกอบอื่นใดในตำรับ

ในระหว่างตั้งครรภ์ (ดูหัวข้อ 4.6 การตั้งครรภ์และการให้นมบุตร)

ภาวะที่มีโอกาสตกเลือด (von Willebrand disease, hemophilias, ภาวะเกร็ดเลือดต่ำ และภาวะที่มีความผิดปกติของการทำงานของเกร็ดเลือด)

ภาวะที่การทำงานของตับบกพร่องอย่างรุนแรง และภาวะตับแข็ง

ความดันโลหิตสูงที่ไม่ได้รับการรักษาหรือควบคุมไม่ได้

ภาวะที่มีเลือดออกในกระโหลกศีรษะที่เพิ่งเกิดขึ้นไม่นาน หรือ ภาวะที่เสี่ยงต่อการเกิดภาวะเลือดออกในกระโหลกศีรษะ เช่น เส้นเลือดแดงที่ไปเลี้ยงสมองโป่งพอง

ผู้ป่วยที่มีโอกาสหกล้มสูง

สัลยกรรมของระบบประสาทส่วนกลางหรือลูกตา

ภาวะที่เสี่ยงต่อการตกเลือดของระบบทางเดินอาหารและทางเดินปัสสาวะ เช่น อาการแทรกซ้อนของการตกเลือดในระบบทางเดินอาหารที่เคยเกิดขึ้นมาก่อน ผังลำไส้โป่งพอง (diverticulosis) หรือมะเร็งชนิดต่างๆ

เยื่อหัวใจอักเสบจากการติดเชื้อ (ดูหัวข้อ 4.4 เรื่อง คำเตือนและข้อควรระวังพิเศษในการใช้ยา) หรือมีของเหลวคั่งในเยื่อหุ้มหัวใจ (pericardial effusion)

ความจำเสื่อม มีอาการทางจิต พิษสุราเรื้อรัง และภาวะอื่นๆที่ผู้ป่วยอาจไม่ให้ความร่วมมือในการรักษาได้จนเป็นที่พอใจ และการรักษาด้วยยาต้านการแข็งตัวของเลือดไม่อาจทำได้โดยปลอดภัย

#### 4.4 คำเตือนและข้อควรระวังพิเศษในการใช้ยา

หากต้องการผลในการต้านการเกิดลิ่มเลือดอย่างรวดเร็ว จะต้องให้การรักษาคด้วย heparin ก่อน หลังจากนั้นจึงให้การรักษาคด้วย heparin ควบคู่ไปกับการเริ่มให้การรักษาคด้วย warfarin เป็นเวลาอย่างน้อย 5 ถึง 7 วันจนกระทั่งได้ INR ในระดับที่ตั้งเป็นเป้าหมายไว้ (ดูหัวข้อ 4.2 การกำหนดขนาดยาและวิธีการใช้ยา) มาแล้วเป็นเวลาอย่างน้อย 2 วัน

#### ปฏิกิริยากับยาอื่น

การใช้ warfarin ร่วมกับยาอื่น ยาสมุนไพร หรือผลิตภัณฑ์เสริมอาหารจะเพิ่มความเสี่ยงอย่างมากในการเกิดปฏิกิริยาระหว่างกันกับยา การเริ่มหรือหยุดยาใดๆในช่วงที่ใช้ warfarin ควรติดตามผลการรักษาของยา warfarin อย่างเคร่งครัด(ดูหัวข้อ4.5 ปฏิกิริยากับยาอื่น และปฏิกิริยาในรูปแบบอื่นๆ)

#### การแปรผันทางพันธุกรรม

การแปรผันทางพันธุกรรมขึ้นอยู่กับ CYP2C9 และยีน VKORC1 ซึ่งมีผลทำให้การตอบสนองต่อยาและความต้องการในการปรับขนาดยาของผู้ป่วยแตกต่างกันไปในแต่ละคนและชาติพันธุ์ ความต้องการปรับขนาดยาอาจขึ้นอยู่กับลักษณะทางพันธุกรรมของผู้ป่วย กลุ่มผู้ป่วยที่ทำลายยาคด้วย CYP2C9 ได้ช้าต้องการขนาดยาเริ่มต้น

และขนาดยาเพื่อการรักษาต่ำกว่าปกติ (ดูหัวข้อ 5.2 เกสัชจลนศาสตร์)

### การดื้อยา

การดื้อต่อ warfarin เป็นปรากฏการณ์ที่พบได้ยากมาก ซึ่งพบได้จากรายงานผู้ป่วย (case report) เท่านั้น ผู้ป่วยเหล่านี้ต้องการขนาดใช้ของ warfarin สูงเป็น 5 ถึง 20 เท่าเพื่อให้ได้ผลการรักษา หากผู้ป่วยมีการตอบสนองต่อ warfarin ไม่ดี ควรนึกถึงสาเหตุอื่นที่อาจเป็นไปได้มากกว่าไว้ด้วย เช่น ความไม่ร่วมมือของผู้ป่วยในการใช้ยา ปฏิกริยากับยาอื่นหรืออาหาร และความผิดพลาดของการตรวจทางห้องปฏิบัติการ

### การเกิดเซลล์ตายจาก coumarin

เพื่อหลีกเลี่ยงการเกิดเซลล์ตายจาก coumarin (coumarin necrosis) (ดูหัวข้อ 4.8 ผลไม่พึงประสงค์) ผู้ป่วยที่มีภาวะพร่องโปรตีน C หรือ โปรตีน S ที่เกิดจากกรรมพันธุ์จะต้องได้รับการรักษาด้วย heparin ก่อน ขนาดยาของ warfarin ที่ต้องการให้เกิดผลการรักษาโดยเร็ว (loading dose) เมื่อเริ่มให้การรักษาพร้อมจะต้องไม่เกิน 5 มิลลิกรัม ส่วนการรักษาด้วย heparin จะต้องให้ต่อไปอีก 5 ถึง 7 วันตามที่อธิบายไว้แล้วในย่อหน้าก่อน

### ผู้ป่วยสูงอายุ

เมื่อให้การรักษาแก่ผู้ป่วยสูงอายุจะต้องใช้ความระมัดระวังเป็นพิเศษ จะต้องแน่ใจว่าผู้ป่วยให้ความร่วมมือในการรักษาและสามารถที่จะทำตามคำแนะนำในเรื่องการใช้ยาตามขนาดที่กำหนดอย่างเคร่งครัดได้ การทำลายยา warfarin โดยตับและการสร้างปัจจัยที่ใช้ในการแข็งตัวของเลือดช้าลงในผู้ป่วยสูงอายุซึ่งอาจจะมีผลทำให้ฤทธิ์ของ warfarin เกิดขึ้นมากเกินไปจนต้องการ การเริ่มให้การรักษาต้องทำอย่างระมัดระวัง (ดูหัวข้อ 4.2 การกำหนดขนาดยาและวิธีการให้ยา) นอกจากนี้ยังต้องคำนึงถึงยาอื่นที่ให้ร่วมด้วยเพื่อหลีกเลี่ยงปฏิกิริยาระหว่างยาที่เป็นอันตราย (ดูหัวข้อ 4.5 ปฏิกริยากับยาอื่น และปฏิกริยาในรูปแบบอื่นๆ)

### ศัลยกรรม

ในกรณีศัลยกรรม ควรติดตามอาการตามค่าเดือนและปรับค่า INR ให้อยู่ในช่วงที่เหมาะสมกับการทำศัลยกรรม

### โภชนาการ

ควรหลีกเลี่ยงการเปลี่ยนแปลงพฤติกรรมกรรมการรับประทานอาหารฉับพลัน เนื่องจากปริมาณของ vitamin K ในอาหารอาจส่งผลกระทบต่อการรักษาด้วย warfarin กรณีอื่นที่อาจส่งผลกระทบต่อรักษาได้แก่ การเปลี่ยนผ่านสู่สภาวะต่อไปนี้ รับประทานอาหารมังสวิรัต อุดอาหารอย่างหนัก ซึมเศร้า อาเจียน อุจจาระร่วง ภาวะอุจจาระมีไขมันมาก หรือดูดซึมสารอาหารผิดปกติจากสาเหตุอื่นๆ

### การมีเลือดออก

หากมีเลือดออกในระหว่างการรักษาด้วย warfarin ไม่ว่าจะค่า INR ณ ปัจจุบันจะเป็นเท่าใด ควรมีการคำนึงถึงสาเหตุเฉพาะที่ การมีเลือดออกจากทางเดินอาหารสามารถเกิดจากแผลหรือเนื้องอกในทางเดินอาหาร การมีเลือดออกจากทางเดินปัสสาวะสามารถเกิดจากเนื้องอกในทางเดินปัสสาวะหรือการติดเชื้อ

#### ภาวะพิเศษ

ภาวะที่ร่างกายมีฮอร์โมนจากต่อมธัยรอยด์สูงผิดปกติ (hyperthyreosis) อาการไข้ และภาวะการทำงานของหัวใจบกพร่องที่ไม่มีการชดเชย (uncompensated cardiac insufficiency) อาจทำให้ฤทธิ์ของ warfarin เพิ่มขึ้น ในขณะที่ภาวะร่างกายมีฮอร์โมนจากต่อมธัยรอยด์ต่ำกว่าปกติ (hypothyreosis) อาจทำให้ฤทธิ์ของยาลดลง ในสภาวะที่การทำงานของตับบกพร่องในระดับปานกลางฤทธิ์ของ warfarin จะเพิ่มขึ้น ในภาวะการทำงานของไตบกพร่องและภาวะ nephrotic syndrome สัดส่วนของ warfarin ในรูปอิสระในพลาสมาจะเพิ่มขึ้นซึ่งอาจจะมีผลเพิ่มหรือลดฤทธิ์ของ warfarin ก็ได้ขึ้นกับภาวะความผิดปกติอื่นๆที่ผู้ป่วยมีอยู่ในขณะนั้น ซึ่งในกรณีเหล่านี้จะต้องเฝ้าระวังสภาวะทางคลินิกของผู้ป่วยและค่า INR อย่างใกล้ชิด

#### ส่วนประกอบ

ในเม็ดยามี lactose เป็นส่วนประกอบ ผู้ป่วยที่มีปัญหาทางพันธุกรรมที่หายากของการแพ้ galactose อย่างเช่นภาวะที่ขาด lactase โดยสมบูรณ์ หรือมีความบกพร่องในการดูดซึม glucose-galactose ไม่ควรที่จะรับประทานยานี้

ยานี้มีโซเดียมน้อยกว่า 1 มิลลิโมล (23 มิลลิกรัม) ต่อขนาดยา ซึ่งกล่าวได้ว่า ปราศจากโซเดียม

#### 4.5 ปฏิกริยากับยาอื่น และปฏิกริยาในรูปแบบอื่นๆ

Warfarin มีช่วงการรักษาแคบ และต้องคอยระวังกับยาที่จะให้ร่วมกันทั้งหมด ข้อมูลของแต่ละผลิตภัณฑ์สำหรับยาแต่ละตัวที่จะเพิ่มมาใหม่ในการรักษา ต้องนำมาพิจารณาโดยเฉพาะคำแนะนำในการปรับขนาดยา warfarin และการตรวจติดตามการรักษา หากไม่มีข้อมูลอาจมีความเป็นไปได้ที่จะเกิดปฏิกริยาระหว่างกันกับยา ถ้ามีข้อสงสัยเกี่ยวกับปฏิกริยาระหว่างกันกับยา ต้องเพิ่มระดับการติดตามเมื่อเริ่มการรักษาใหม่

Warfarin เป็นสารผสมของคู่ enantiomer R-warfarin ถูกทำลายด้วย CYP1A2 และ CYP3A4 เป็นส่วนใหญ่ S-warfarin ถูกทำลายด้วย CYP2C9 เป็นส่วนใหญ่

ยาที่แข่งขันในการเป็นซับสเตรท(substrates)ของ cytochromes หรือยับยั้งการทำงานของ cytochromes จะเพิ่มระดับยา warfarin ในพลาสมาและเพิ่มค่า INR มีผลทำให้เพิ่มความเสี่ยงในการเกิดเลือดออก หากมีการรับประทานยาดังกล่าวร่วมกับ warfarin อาจจำเป็นต้องลดขนาดยาของ warfarin และเพิ่มระดับการดูแลติดตาม

ในทางกลับกัน ยาที่เหนี่ยวนำให้เกิดการทำลายยาของ warfarin จะลดระดับยา warfarin ในพลาสมา และลดค่า INR ซึ่งนำไปสู่ประสิทธิผลของ warfarin ที่ลดลง หากมีการรับประทานยาดังกล่าวร่วมกับ warfarin อาจจำเป็นต้องเพิ่มขนาดยา warfarin และเพิ่มระดับการดูแลติดตาม

ตารางต่อไปนี้เป็นคำแนะนำเกี่ยวกับฤทธิ์ของยาต่างๆที่มีผลต่อ warfarin

ยาที่มีปฏิกิริยา	ผลของการเริ่มยา	ผลของการหยุดยา*
ตัวเหนี่ยวนำ CYP1A2, CYP2C9 หรือ CYP3A4	ลดระดับ warfarin ในพลาสมา และมีความเสี่ยงของการรักษาที่ไม่ได้ผล	เพิ่มระดับ warfarin ในพลาสมา และมีความเสี่ยงของยาเกินขนาด
ตัวยับยั้ง(ยับยั้ง)ของ CYP1A2, CYP2C9 หรือ CYP3A4	เพิ่มระดับ warfarin ในพลาสมา และมีความเสี่ยงของยาเกินขนาด	ลดระดับ warfarin ในพลาสมา และมีความเสี่ยงของการรักษาที่ไม่ได้ผล

\*สำหรับยาที่มีฤทธิ์เหนี่ยวนำ cytochromes ผลของยาอาจคงอยู่อีกหลายสัปดาห์หลังจากหยุดยานั้น

การดูดซึมและระบบไหลเวียนระหว่างลำไส้เล็กกับตับของ warfarin อาจถูกรบกวนจากยาบางชนิด เช่น cholestyramine การทำลายยา warfarin โดยตับอาจถูกเหนี่ยวนำให้เกิดมากขึ้น(โดยยา เช่น ยากันชัก หรือ ยา รักษาวัณโรค) หรือถูกยับยั้ง(โดยยา เช่น amiodarone หรือ metronidazole) ควรคำนึงถึงการหยุดยาที่มีฤทธิ์เหนี่ยวนำหรือยับยั้งการทำลายยาอยู่เสมอ ยา warfarin อาจถูกไล่ที่ในการจับกับโปรตีนในพลาสมาทำให้มียาในรูปอิสระมากขึ้น ซึ่งหากผู้ป่วยไม่มีภาวะการทำงานของตับล้มเหลว ยาจะถูกทำลายและขับออกจากร่างกายได้มากขึ้นส่งผลให้ฤทธิ์ของยาลดลง ยาที่มีผลต่อเกล็ดเลือดและสมดุลในการแข็งตัวของเลือดแบบปฐมภูมิ (primary hemostasis)(เช่น acetylsalicylic acid, clopidogrel, ticlopidine, dipyridamole, tirofiban, direct-acting oral anticoagulants เช่น dabigatran และ apixaban และ ยาด้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ส่วนใหญ่)อาจเกิดปฏิกิริยาทางเภสัชพลศาสตร์และทำให้ผู้ป่วยเกิดอาการแทรกซ้อนจากการตกเลือดอย่างรุนแรงได้ ยาในกลุ่ม penicillin ขนาดสูงมีผลเช่นเดียวกันต่อสมดุลในการแข็งตัวของเลือดแบบปฐมภูมิ ยาในกลุ่ม anabolic steroid, azapropazone, erythromycin และยาในกลุ่ม cephalosporin บางตัว ลดการสังเคราะห์ปัจจัยการแข็งตัวของเลือดที่ต้องอาศัย vitamin K (vitamin K dependent clotting factor) ได้โดยตรง จึงมีผลเพิ่มฤทธิ์ของ warfarin ได้ การได้รับ vitamin K จากอาหารมากเกินไปอาจลดฤทธิ์ของ warfarin ลง ในทางตรงกันข้ามการลดการดูดซึมของ vitamin K เนื่องจากสาเหตุต่างๆ เช่น จากอุจจาระร่วง อาจเพิ่มฤทธิ์ของ warfarin ในผู้ป่วยที่ได้รับอาหารที่มี vitamin K ไม่เพียงพอร่างกายจะต้องอาศัย vitamin K<sub>2</sub> ที่สร้างจากแบคทีเรีย



ที่อาศัยอยู่ในลำไส้ ซึ่งในผู้ป่วยเหล่านี้ยาปฏิชีวนะหลายตัวอาจมีผลลดการสร้าง vitamin K<sub>2</sub> ทำให้ฤทธิ์ของ warfarin เพิ่มขึ้น

ยาต้านเอนไซม์โปรตีเอส (เช่น ritonavir, lopinavir) อาจเปลี่ยนความเข้มข้นของ warfarin ในพลาสมา แนะนำให้ใช้ตรวจติดตาม INR เป็นประจำ เมื่อเริ่มทำการรักษาาร่วมกัน

ยา Antidepressants ในกลุ่ม SNRIs (เช่น venlafaxine, duloxetine) และ SSRIs (เช่น fluoxetine, sertraline) อาจเพิ่มความถี่ของการมีเลือดออกในการใช้ร่วมกับ warfarin

การดื่มแอลกอฮอล์ในปริมาณมากร่วมกับภาวะการทำงานของตับล้มเหลวทำให้ฤทธิ์ของ warfarin เพิ่มขึ้น สาร quinine ที่มีอยู่ในน้ำโทนิคอาจเพิ่มฤทธิ์ของ warfarin ได้ด้วย

น้ำแครนเบอร์รี่ หรือ ผลิตภัณฑ์ที่มีแครนเบอร์รี่เป็นส่วนประกอบ อาจจะมีผลเพิ่มฤทธิ์ของ warfarin เพราะฉะนั้นควรหลีกเลี่ยงการรับประทานร่วมกัน

หากผู้ป่วยต้องการยาบรรเทาอาการปวดชั่วคราวในระหว่างที่ได้รับ warfarin ยาที่แนะนำคือ paracetamol หรือ ยาในกลุ่ม opioids

Warfarin อาจเพิ่มฤทธิ์ของยาควบคุมโรคเบาหวานในกลุ่ม sulphonylurea ที่ให้โดยการรับประทาน

มีรายงานว่ายาคือไปนี้มีผลเปลี่ยนแปลงฤทธิ์ของ warfarin (ไม่ได้ครบทุกตัว)

ทำให้ฤทธิ์ของยาเพิ่มขึ้น:

**ยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ทั้งหมด และยาต้านการแข็งตัวของเลือด**

ยาระงับปวด: Dextropropoxyphene, paracetamol (ผลจะเกิดขึ้นหลังจากใช้ยาติดต่อกันเป็นเวลา 1 ถึง 2 สัปดาห์), tramadol

ยารักษาภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ: Amiodarone, propafenone, quinidine

ยาต้านเชื้อแบคทีเรีย: Amoxicillin, azithromycin, cefalexin, cefamandole, cefmenoxime, cefmetazole, cefoperazone, cefuroxime, chloramphenicol, ciprofloxacin, clarithromycin, clindamycin, doxycycline, erythromycin, gatifloxacin, grepafloxacin, isoniazid, latamoxef, levofloxacin, metronidazole, moxifloxacin, nalidixic acid, norfloxacin, ofloxacin, roxithromycin, sulfafurazole, sulfamethizole, sulfamethoxazole-trimethoprim, sulfaphenazole, tetracycline

ยาด้านเชื้อรา: Azole antifungals (เช่น fluconazole, itraconazole, ketoconazole, และ miconazole (รวมทั้งชนิดที่เป็นเจลสำหรับใช้กับช่องปาก))

ยารักษาโรคเกาต์: Allopurinol, sulfinpyrazone

ยาด้านมะเร็งและยาปรับระบบภูมิคุ้มกัน: Capecitabine, cyclophosphamide, etoposide, fluorouracil, flutamide, ifosfamide, leflunomide, mesna, methotrexate, sulofenur, tamoxifen, tegafur, EGFR inhibitors (e.g. gefitinib), monoclonal antibodies (เช่น trastuzumab)

ยารักษาโรคหัวใจและหลอดเลือด: Digoxin, metolazone, propranolol

ยารักษาโรคระบบทางเดินอาหาร: Cimetidine, proton-pump inhibitors (เช่น omeprazole)

ยาลดไขมัน: Bezafibrate, clofibrate, fenofibrate, fluvastatin, gemfibrozil, lovastatin, simvastatin

Vitamins: Vitamin A, vitamin E

ยากลุ่มอื่นๆ: Carboxyuridine, chloral hydrate, codeine, disulfiram, ethacrynic acid, fluvoxamine, influenza vaccine, interferon alpha and beta, phenytoin, proguanil, quinine, (anabolic and androgenic) steroid hormones, thyroid hormones, troglitazone, valproic acid, zafirlukast.

มีรายงานว่าการใช้ nescapine, chondroitin sulphate อาจเพิ่มค่า INR ในผู้ป่วยที่ใช้ warfarin

มีรายงาน INR เพิ่มขึ้นในผู้ป่วยที่ได้รับ glucosamine และรับประทานยาด้านวิตามิน K ผู้ป่วยที่รักษาด้วยการรับประทานยาด้านวิตามิน K ควรต้องมีการติดตามอย่างใกล้ชิดเมื่อเริ่มต้นหรือสิ้นสุดของการรักษาด้วยกลูโคซามีน

#### ทำให้ฤทธิ์ของยาลดลง:

ยาด้านเชื้อแบคทีเรีย: Cloxacillin, dicloxacillin, flucloxacillin, nafcillin, rifampicin

ยากันชัก: Carbamazepine, phenobarbital, primidone

ยาด้านมะเร็งและยาปรับระบบภูมิคุ้มกัน: Azathioprine, ciclosporin, mercaptopurine, mitotane

ยาคลายกั้ววล ยาระงับประสาทและยาจิตเวช: Barbiturates, chlordiazepoxide

ยาขับปัสสาวะ: Chlortalidone, spironolactone

ยากลุ่มอื่นๆ: Aminoglutethimide, cholestyramine, disopyramide, griseofulvin, mesalazine, nevirapine, trazodone, aprepitant, bosentan, vitamin C

ยาที่มาจากพืชสมุนไพร (herbal medicine) อาจมีผลเพิ่มฤทธิ์ของ warfarin เช่น ginkgo (*Ginkgo biloba*), กระเทียม (*Allium sativum*), dong quai (*Angelica sinensis* ซึ่งมี coumarin เป็นส่วนประกอบ), มะละกอ (*Carica papaya*), หรือ danshen (*Salvia miltiorrhiza* ซึ่งลดการกำจัด warfarin ออกจากร่างกาย) หรืออาจมีผลลดฤทธิ์ของ warfarin เช่น โสม (*Panax spp.*) ผลของ warfarin อาจลดลงเมื่อให้ร่วมกับผลิตภัณฑ์จากพืชสมุนไพร St. John's wort (*Hypericum perforatum*) เนื่องจาก St. John's wort ไปเหนี่ยวนำเอนไซม์ที่ใช้ในการทำลายยา ดังนั้นผลิตภัณฑ์ที่มีพืชสมุนไพร St. John's wort เป็นส่วนประกอบจึงไม่ควรใช้ร่วมกับ warfarin ฤทธิ์ในการ

เหนียวนำเอนไซม์ของ St. John's wort อาจคงอยู่ได้นานถึง 2 สัปดาห์หลังจากหยุดการรักษาด้วย St. John's wort แล้ว ดังนั้นหากผู้ป่วยใช้ St. John's wort อยู่ก่อนแล้ว ให้ตรวจ INR และให้ผู้ป่วยหยุดใช้ St. John's wort พร้อมกับเฝ้าระวังระดับ INR อย่างใกล้ชิดเนื่องจากค่านี้อาจเพิ่มขึ้นเมื่อหยุดใช้ St. John's wort ซึ่งอาจต้องมีการปรับขนาดใช้ของ warfarin

การรับประทานผลิตภัณฑ์เสริมอาหารขณะรักษาด้วย warfarin ผู้ป่วยควรทราบคำเตือนและข้อควรระวัง

การรับประทานอาหารที่มี vitamin K ในระหว่างที่ได้รับการรักษาด้วย warfarin ควรเป็นไปอย่างคงที่สม่ำเสมอมากที่สุดเท่าที่จะเป็นไปได้ แหล่งของ vitamin K ที่มีมากที่สุดได้แก่ พืชผักสีเขียว และส่วนของใบ เช่น ใบ amaranth, avocado, broccoli, Brussels sprout กะหล่ำปลี น้ำมัน canola ใบ chayote chives ผักชี เปลือกแตงกวา (แต่ไม่ใช่แตงกวาที่ปอกเปลือกแล้ว) endives ใบ kale ผลกีวี ใบผักกาด ใบสาระแหน่ mustard greens น้ำมันมะกอก parsley ถั่วเม็ดกลม (peas) pistachio nuts, purple seaweed laver ใบผักโขมฝรั่ง ต้นหอม ถั่วเหลือง น้ำมันถั่วเหลือง ใบชา (แต่ไม่ใช่ชา) turnip greens หรือ watercress

การสูบบุหรี่อาจเพิ่มการกำจัด warfarin ผู้สูบบุหรี่อาจต้องการขนาดยาที่สูงกว่าผู้ไม่สูบบุหรี่เล็กน้อย ในทางกลับกันการหยุดสูบบุหรี่อาจมีผลเพิ่มฤทธิ์ของ warfarin ดังนั้นจึงจำเป็นต้องติดตามค่า INR อย่างใกล้ชิดเมื่อผู้ป่วยที่สูบบุหรี่เป็นประจำหยุดสูบบุหรี่

ผู้ป่วยที่รับประทาน warfarin ควรระมัดระวังการใช้ยาภายนอกที่มีส่วนผสมของ methyl salicylate และควรหลีกเลี่ยงการใช้ยาในปริมาณมากเกินไปป้องกันปฏิกิริยาระหว่างยาที่อาจเกิดอันตรายขึ้นได้

#### 4.6 การตั้งครรภ์และการให้นมบุตร

##### การตั้งครรภ์

Warfarin ผ่านรกได้ ยา warfarin มีข้อห้ามใช้ระหว่างการตั้งครรภ์ไตรมาสแรกเพราะมีผลกำเนิดทารกวิรูป (fetal warfarin syndrome และ CNS-malformation) ซึ่งมีรายงานจากการใช้ในช่วงต้นของการตั้งครรภ์ Fetal warfarin syndrome เป็นกลุ่มอาการของ nasal hypoplasia, stippling in the epiphyseal regions, limb hypoplasia, optic atrophy, microcephaly, ภาวะปัญญาอ่อน ทารกในครรภ์เติบโตช้าและ ต้อกระจกซึ่งนำไปสู่การสูญเสียการมองเห็นอย่างสิ้นเชิงหรือบางส่วน การใช้ warfarin ในช่วง 4 สัปดาห์ก่อนคลอดเป็นข้อห้ามของ warfarin เพราะสารอนุพันธ์ของคูมารินมีความเกี่ยวข้องกับความเสี่ยงต่อภาวะเลือดออกของมารดาและทารก และโดยเฉพาะการตายของทารกขณะคลอดที่เพิ่มขึ้น หากเป็นไปได้ควรหลีกเลี่ยงการใช้ warfarin ตลอดการตั้งครรภ์ ในกรณีพิเศษการใช้ warfarin ในการรักษาอาจพิจารณาโดยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญเฉพาะทาง

##### การให้นมบุตร

warfarin ถูกขับออกทางน้ำนมในปริมาณเพียงเล็กน้อย แต่ขนาดยาที่ใช้ในการรักษาไม่มีผลต่อทารกที่ได้รับน้ำนม ผู้ป่วยจึงสามารถให้นมบุตรในระหว่างการรักษาด้วย warfarin ได้

#### 4.7 ผลต่อความสามารถในการขับขี้นาพาหนะและใช้เครื่องจักรกล

Warfarin ไม่มีผลต่อความสามารถในการขับขี้นาพาหนะหรือทำงานเกี่ยวกับเครื่องจักรกล

#### 4.8 ผลไม่พึงประสงค์

ผลไม่พึงประสงค์ของการรักษาด้วย warfarin ที่ได้รับรายงานบ่อย (1-10%) ได้แก่ ภาวะแทรกซ้อนจากการตกเลือด อาการตกเลือดในผู้ป่วยที่ได้รับ warfarin เกิดขึ้นประมาณ 8% ของผู้ป่วยที่ได้รับ warfarin ต่อปี ในจำนวนนี้ 1% อาจจัดอยู่ในระดับรุนแรง (มีเลือดออกในกระโหลกศีรษะหรือใต้ผิวหนังช่องท้องทำให้ผู้ป่วยต้องเข้าพักในโรงพยาบาล หรือต้องมีการให้เลือด) และ 0.25% รุนแรงถึงแก่ชีวิต ปัจจัยเสี่ยงต่อการมีเลือดออกในกระโหลกศีรษะที่พบได้บ่อยที่สุดคือภาวะความดันโลหิตสูงที่ไม่ได้รับการรักษาหรือควบคุมไม่ได้ โอกาสเกิดการตกเลือดเพิ่มขึ้นเมื่อระดับ INR สูงกว่าระดับที่เป็นเป้าหมายอย่างมีนัยสำคัญ หากการตกเลือดเกิดขึ้นเมื่อ INR อยู่ในระดับที่เป็นเป้าหมายมักจะพบว่าผู้ป่วยมีสภาวะความผิดปกติอื่นร่วมอยู่ด้วย ซึ่งควรจะต้องค้นหาให้พบ ผลไม่พึงประสงค์อื่นๆ ได้แก่ คลื่นไส้ อาเจียน และอุจจาระร่วง

การเกิดเซลล์ตายจาก coumarin เป็นภาวะแทรกซ้อนของการรักษาด้วย warfarin ที่พบได้น้อย อาการเริ่มแรกที่พบคือรอยโรคที่ผิวหนังมีอาการบวมและมีสีคล้ำซึ่งมักพบตามขาหรือบริเวณสะโพก แต่ก็อาจพบที่บริเวณอื่นๆ ได้ด้วย หลังจากนั้นรอยโรคที่พบจะกลายเป็นเซลล์ตาย 90% ของผู้ป่วยที่พบเป็นเพศหญิง รอยโรคที่พบเกิดขึ้นในวันที่ 3 ถึง 10 ของการรักษาด้วย warfarin และสาเหตุที่เกิดเกี่ยวข้องกับภาวะการขาดโปรตีน C และ S ที่มีฤทธิ์ในการต้านการเกิดลิ่มเลือด การขาดโปรตีนเหล่านี้โดยสาเหตุทางกรรมพันธุ์อาจทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อนนี้ได้ง่ายขึ้น ด้วยเหตุนี้การรักษาด้วย warfarin ในผู้ป่วยเหล่านี้จึงต้องเริ่มรวมกับการให้ heparin และใช้ขนาดยาตั้งต้นของ warfarin ต่ำ หากเกิดภาวะแทรกซ้อนนี้ขึ้นจะต้องหยุดให้ warfarin และต้องให้การรักษาด้วย heparin ต่อไปจนรอยแผลหายหรือกลายเป็นแผลเป็น

ภาวะนิ้วเท้ากลายเป็นสีม่วง (purple toe syndrome) เป็นภาวะแทรกซ้อนของการรักษาด้วย warfarin ที่พบได้ยากกว่า ผู้ป่วยมักเป็นเพศชาย และมักมีโรคหลอดเลือดอุดตัน คาดว่า warfarin อาจทำให้เกิดอาการตกเลือดในบริเวณที่มีตะกรันของหลอดเลือด ทำให้เกิดการอุดตันในหลอดเลือดฝอยบริเวณข้างเคียง ทำให้เกิดเป็นรอยสีม่วงอย่างสมมาตรของผิวหนังที่บริเวณนิ้วเท้าและสันเท้าและมักทำให้เกิดความรู้สึกปวดแสบปวดร้อน (burning pain) ในบริเวณที่เกิดรอยโรค ซึ่งจะต้องหยุดการรักษาด้วย warfarin และรอยที่เกิดที่ผิวหนังมักจะหายไปช้าๆ

รายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ระหว่างให้การรักษาด้วยยา warfarin ที่ไม่ค่อยเกิดขึ้นอื่นๆ ได้แก่ หลอดเลือดแดงอักเสบ หลอดลมมีการสะสมของหินปูน ภาวะแคลเซียมสะสมในเนื้อเยื่อ (calciophylaxis) การเพิ่มขึ้นของระดับเอนไซม์ในตับ ตับอักเสบเนื่องจากการสะสมของ cholesterol ผื่น การแข็งตัวของอวัยวะเพศชายที่ผิดปกติ การอุดตันของหลอดเลือดจากก้อน cholesterol และอาการแพ้ต่างๆ (โดยส่วนมากจะเป็นอาการผื่นทางผิวหนัง)

## 4.9 การใช้ยาเกินขนาด

ข้อมูลความเป็นพิษยังคงมีข้อขัดแย้ง ขนาดยาที่มีโอกาสเกิดพิษในเด็กคือ 0.5 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ปริมาณยาต่ำสุดที่เป็นพิษในผู้ใหญ่ที่มีการรายงาน คือ 6-15 มิลลิกรัม/กิโลกรัม

อาการ: อาการทั้งหมดเกิดจากการรบกวนการแข็งตัวของเลือด อาการเลือดออกสามารถเกิดขึ้นได้กับอวัยวะเกือบทุกส่วนในร่างกาย บางครั้งตรวจพบเพียงผลตรวจทางห้องปฏิบัติการเกี่ยวกับพยาธิวิทยาเท่านั้น บางกรณีมีเพียงอาการเลือดออกเล็กน้อย เช่น เลือดออกที่เยื่อเมือก ปัสสาวะเป็นเลือด พิษของยาที่รุนแรงอาจนำไปสู่อาการ เช่น การไอเป็นเลือด อาเจียนเป็นเลือด ภาวะอุจจาระดำเนื่องจากมีเลือดปน จุดเลือดออกขนาดเล็กในชั้นผิวหนังหรือเยื่อ เลือดออกใต้ผิวหนัง ภาวะเลือดออกในกะโหลกศีรษะ และภาวะ haemorrhagic shock

การรักษา: อาจใช้การล้างท้องและ charcoal ในกรณีที่เหมาะสม ควรติดตามค่า INR ซ้ำทุกๆหลายวัน เมื่อพิจารณาจากผลทดสอบการแข็งตัวของเลือดและอาการทางคลินิกแล้ว ให้บริหาร vitamin K 10 มิลลิกรัม ทางหลอดเลือดดำ 1-4 ครั้งต่อวัน (ใช้ขนาดยาครั้งหนึ่ง สำหรับเด็กที่อายุต่ำกว่า 12 ปี) ในกรณีที่เกิดพิษรุนแรงให้บริหาร vitamin K ในขนาดที่สูงขึ้น และในกรณีที่มีเลือดออกรุนแรงให้เสริมด้วย clotting factors ในรูปของพลาสมา(โดยเฉพาะอย่างยิ่ง freshly frozen) หรือ clotting factor concentrate (prothrombin complex concentrate) และสามารถให้ tranexamic acid ควรปรึกษาแพทย์ผู้เชี่ยวชาญทางโลหิตวิทยาหรือศูนย์พิษวิทยาหากมีกรณีที่สงสัย ให้บริหารเฉพาะ clotting factors (และไม่ให้ vitamin K)ในกรณีผู้ป่วยที่กำลังได้รับการรักษาด้วยยาต้านการแข็งตัวของเลือดและในกรณีที่ไม่ต้องการการแก้ไขพิษอย่างสมบูรณ์

ค่าครึ่งชีวิตของ warfarin คือ 20-55 ชั่วโมง ดังนั้นการใช้ยาเกินขนาดต้องมีการสังเกตอาการเป็นเวลานานและรักษาด้วย vitamin K

## 5. คุณสมบัติทางเภสัชวิทยา

### 5.1 เภสัชพลศาสตร์

กลุ่มการรักษาทางยา: Oral anticoagulants. ATC code B01AA03

Warfarin หรือ 4-hydroxycoumarin เป็น สารต้านการแข็งตัวของเลือด โดยการป้องกัน vitamin K ที่จะไปช่วยสร้าง clotting factors ที่ตับ ซึ่งเป็นปัจจัยสำคัญในการแข็งตัวของเลือด รวมทั้ง anticoagulant factor protein C และ protein S warfarin เป็น racemic mixture S-warfarin มีความแรงประมาณ 5 เท่า ของ R-warfarin สำหรับการต้านการแข็งตัวของเลือดฤทธิ์ของ warfarin จะขึ้นอยู่กับความสามารถในการป้องกันปฏิกิริยา reduction

ของ vitamin K และฤทธิ์ในการสร้าง coagulation factor II, VII, IX และ X (ปัจจัยที่ช่วยการแข็งตัวของเลือด) ในขนาดยาที่ใช้ในการรักษา warfarin ป้องกันการสังเคราะห์ coagulation factors ซึ่งอาศัย vitamin K ร้อยละ 30 ถึง 50 และลดปฏิกิริยาทางชีวภาพของ coagulation factors ลง ฤทธิ์ด้านการแข็งตัวของเลือดจะเกิดขึ้นภายใน 24 ชั่วโมง หลังได้รับยา แต่จะเห็นผลเต็มที่อาจต้องใช้เวลา 72 ถึง 96 ชั่วโมง โดยในระหว่างนี้ coagulation factors ที่ถูกสร้างขึ้นก่อนหน้าก็จะถูกกำจัดไป

## 5.2 เกณฑ์ขงนศาสตร์

Warfarin ถูกดูดซึมได้ดีเมื่อให้รับประทาน ค่าชีวปริมาณการออกฤทธิ์มากกว่า 95% และได้ระดับยาสูงสุดในพลาสมาในเวลา 3 ถึง 9 ชั่วโมง อาหารมีผลทำให้ค่านี้นลดลงแต่ไม่มีผลต่อการดูดซึม warfarin สามารถยึดจับกับ albumin ในซีรัม ได้เป็นอย่างดี ซึ่งจะมีส่วนที่เป็นอิสระประมาณ 0.5 ถึง 3% สำหรับค่าปริมาตรกระจายตัวของ warfarin มีค่าประมาณ 0.14 ลิตรต่อกิโลกรัม warfarin สามารถผ่านรกได้ แต่จะไม่ขับออกทางน้ำนม warfarin จะถูกทำลายที่ตับโดย CYP2C9 (S-warfarin) และ CYP1A2 กับ CYP3A4 (R-warfarin) ให้อยู่ในรูปที่ไม่ออกฤทธิ์ ซึ่งขับส่วนใหญ่ออกทางปัสสาวะ และส่วนน้อยทางน้ำดี พบว่าเกิด enterohepatic circulation ได้ ค่าครึ่งชีวิตของ S-warfarin มีค่าอยู่ระหว่าง 18 ถึง 35 ชั่วโมง และค่าครึ่งชีวิตของ R-warfarin มีค่าอยู่ระหว่าง 20 ถึง 60 ชั่วโมง

## 5.3 ข้อมูลด้านความปลอดภัยก่อนคลินิก

การศึกษาในสัตว์ทดลองพบว่า warfarin มีผลทำให้เกิดทารกวิรูปได้ ข้อมูลความปลอดภัยจากการทดลองก่อนคลินิกไม่ปรากฏข้อมูลที่เกี่ยวข้องนี้ในมนุษย์

## 6. คุณสมบัติทางเภสัชกรรม

### 6.1 ส่วนประกอบอื่นของยา

Lactose monohydrate

Maize starch

Gelatin

Magnesium stearate

Indigocarmine (E 132) (3 mg tablets)

Erythrosine (E 127) (5 mg tablets)

### 6.2 ความไม่เข้ากันกับยาอื่น

ไม่พบความไม่เข้ากันกับยาอื่น

### 6.3 อายุของยา

ควันทันหมดอายุ/ยาสิ้นอายุบนบรรจุภัณฑ์

### 6.4 ข้อควรระวังพิเศษในการเก็บรักษา

เก็บในที่อุณหภูมิต่ำกว่า 30 องศาเซลเซียส โดยเก็บในภาชนะบรรจุที่ได้จากผู้ผลิตซึ่งมีแคปซูลดูดความชื้น (Desiccant capsule) ปิดขวดให้สนิทและเก็บอยู่ในกล่องบรรจุภัณฑ์เพื่อป้องกันแสงและความชื้น และเก็บไว้ให้ห่างจากมือเด็ก

## 6.5 การบรรจุ

บรรจุ 30 เม็ด, 100 เม็ด ในขวดพลาสติกชนิดโพลีเอทิลีน

7. ผู้ผลิต Orion Corporation, Espoo, Finland

นำเข้าโดย บริษัท โอโรอน ฟาร์มา ไทย จำกัด  
กรุงเทพฯ ประเทศไทย  
โทร. 088-033-8508

## 1. TRADE NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

**Orfarin 3 mg tablet**

**Orfarin 5 mg Tablet**

## 2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Warfarin sodium 3 mg/tablet

Warfarin sodium 5 mg/tablet

## 3. PHARMACEUTICAL FORM

**Orfarin 3 mg Tablet:** Light blue (may be spotted), flat, bevelled, scored uncoated tablet, diameter 7 mm, code ORN 17 on the other side.

**Orfarin 5 mg Tablet:** Pink (may be spotted), flat, bevelled, scored uncoated tablet, diameter 7 mm, code ORN 18 on the other side.

## 4. CLINICAL PARTICULARS

### 4.1. Indications

Treatment and prevention of deep venous thrombosis and pulmonary embolism.

Prevention of thromboembolic complications (stroke or systemic embolism) after myocardial infarct.

Prevention of thromboembolic complications(stroke or systemic embolism) in patients with atrial fibrillation, cardiac valvular disease or prosthetic heart valves.

### 4.2. Posology and method of administration

The target INR range of oral anticoagulant therapy:

Prophylaxis of thromboembolic complications in patients with prosthetic heart valves: INR 2.5-3.5

Other indications: INR 2.0-3.0

Adults:

Patients in normal weight and the spontaneous INR under 1.2 are administered 10 mg of warfarin on three consecutive days. The dosing is continued according to the table below, based on the INR-measured on the fourth day.

In outpatient care and for patients with inherited protein C or protein S deficiency(see also Special warning and special precaution, and Undesirable effects) the recommended initial dose is 5 mg of warfarin (\*) in three days. The dosing is continued according to the table below, based on the INR-measured on the fourth day.

For elderly patients, for those small in size, for those with the spontaneous INR over 1.2, or for those who have a disease (see Special warnings and special precautions for use) or medication (see Interaction with other medicinal products and other forms of interaction) affecting the efficacy of anticoagulant therapy, the recommended initial dose is 5 mg of warfarin (\*) for two days. The dosing is continued according to the table below, based on the INR-measurement performed on the third day



Therapy Day	INR	Warfarin dose, mg/day
1	-	10 (5*)
2	-	10 (5*)
3	<2.0 2.0 to 2.4 2.5 to 2.9 3.0 to 3.4 3.5 to 4.0 >4.0	10 (5*) 5 3 2.5 1.5 miss one day
4 - 6	<1.4 1.4 to 1.9 2.0 to 2.4 2.5 to 2.9 3.0 to 3.9 4.0 to 4.5 >4.5	10 7.5 5 4.5 3 miss one day, then 1.5 miss two days, then 1.5
7	1.1 to 1.4 1.5 to 1.9 2.0 to 3.0 3.1 to 4.5 >4.5	<u>Weekly warfarin dose</u> increase weekly dose by 20% increase weekly dose by 10% maintain the dose decrease weekly dose by 10% miss until INR <4.5, then continue with 20% smaller dose

INR measurements are carried out daily until the therapeutic level has been achieved ( usually this takes 5 to 6 days). Intervals of INR measurements are then extended weekly. In long-term follow-up the measurement intervals are dependent i.a. on the patient's compliance and clinical status, targeting, however, on 4-weekly measurement intervals. If large fluctuations exist in the INR values or if the patient has a disease affecting liver function or the absorption of vitamin K, the measuring interval must be shorter than this. Many medicines may potentiate or weaken the effect of warfarin, which must be considered in the follow-up when initiating or discontinuing other medications. In long-term follow-up the adjustments required based on the INR measurements are made to the weekly dose. Thereafter the effect of the adjustment is checked by measuring the INR after 1 or 2 weeks of the adjustment. After this, the intervals are targeted on the same 4-weekly measurement intervals.

#### Children:

The initiation and follow up of anticoagulant therapy in children is carried out by pediatricians. Dosage can be adjusted according to the following table.

Therapy day 1, if spontaneous INR 1.0 to 1.3	initial dose = 0.2 mg/kg p.o.
Therapy days 2 to 4, if the INR is 1.1 to 1.3 1.4 to 1.9 2.0 to 3.0 3.1 to 3.5 >3.5	Maintenance dose : Repeat initial dose 50% of the initial dose 50% of the initial dose 25% of the initial dose miss until INR <3.5, then restart at 50% less than the previous dose

Maintenance, if the INR is	Action :
1.1 to 1.4	Increase weekly dose by 20%
1.5 to 1.9	Increase weekly dose by 10%
2.0 to 3.0	No change to the weekly dose
3.1 to 3.5	Decrease weekly dose by 10%
>3.5	miss until INR <3.5, then restart at 20% less then the previous dose

### Elective surgery

Pre-, peri- and postoperative anticoagulant therapy the following dosage can be applied (if an urgent reversal of oral anticoagulant effect is needed, see Overdose).

Determine the INR one week prior to the scheduled surgery.

Discontinue warfarin 1 to 5 days prior to surgery. If the patient is in high risk of thromboembolism, subcutaneous low molecular weight heparin should be given at therapeutic doses. The effect of heparin can be monitored by measuring the prophylactic effect of FXa when the effective therapeutic level is 0.3 to 0.7 anti- FXa activity units/ml.

The extent of warfarin pause depends on the INR value. Discontinue warfarin

- 5 days prior to surgery if the INR > 4.0
- 3 days prior to surgery if the INR = 3.0 to 4.0
- 2 days prior to surgery if the INR = 2.0 to 3.0.

Determine the INR in the evening before surgery. If INR > 1.8, administer 0.5 to 1 mg vitamin K<sub>1</sub> intravenously or orally.

Consider the need for unfractionated heparin infusion or prophylactic low molecular weight heparin during the day of surgery.

Continue subcutaneous low molecular weight heparin for 5 to 7 days concomitantly with reintroduced warfarin therapy.

Initiate warfarin with maintenance doses in the evening after minor surgery, and on the day the patient begins enteral nutrition after major surgery.

### **4.3. Contraindications**

Hypersensitivity to warfarin or to any of the excipients

Pregnancy ( see also Pregnancy and lactation).

Bleeding tendency (von Willebrand disease, hemophilia, thrombocytopenia, and platelet function disorders).

Severe hepatic insufficiency and hepatic cirrhosis.

Untreated or uncontrolled hypertension.

Recent intracranial hemorrhage. Other conditions predisposing to intracranial haemorrhage, e.g. aneurysms

Tendency to fall.

Surgery of the central nervous system or the eye.

Conditions predisposing to the gastrointestinal or urinary tract haemorrhage, e.g. previous gastrointestinal bleeding complications, diverticulosis, or malignancies.

Infectious endocarditis (see also Special warnings and special precautions for use), pericarditis or pericardial effusion.

Dementia, psychoses, alcoholism, and other situations where compliance may be poor and the treatment cannot be carried out safely in practice.

#### 4.4. Special warnings and special precautions for use

If a rapid antithrombotic effect is needed, heparin therapy must be initiated. After this, heparin therapy is continued along with the initiated warfarin therapy for at least 5 to 7 days until the INR has been at the target level (See Posology and method of administration) for at least two days.

##### Interactions

There is a large risk for interactions when warfarin is used concomitantly with other drugs, herbal medications or food supplements. An intensified monitoring of the therapeutic response to warfarin is therefore recommended when treatment with other drugs is initiated or withdrawn during warfarin treatment (See Interactions with other medicaments and other forms of interaction)

##### Genetic variations

Genetic variations depending upon CYP2C9 and VKORC1 alleles, are known to exist for the response and dosing requirements of warfarin, and may vary widely across individuals and ethnic groups. Dose adjustment may be required based on the genotype of the patient. Patients which are classified as poor CYP2C9 metabolisers generally needs lower initial and maintenance doses (See Pharmacokinetic properties)

##### Resistance

Resistance to warfarin is a very rare phenomenon. Only a few case reports have been published on that. These patients need 5- to 20- fold warfarin doses to achieve therapeutic response. If the response of the patient to warfarin treatment is significantly poorer than normal, other causes impairing the effect of the treatment must first be ruled out, e.g. missing drug intake, interaction with food or other medicinal products and potential laboratory errors.

##### Coumarin necrosis

To avoid coumarin necrosis (See Undesirable effects), patients with a hereditary deficiency of protein C or S should first start heparin for 5 to 7 days along with warfarin therapy. Warfarin therapy is initiated at a dose of 5 mg.

##### Elderly patients

Special caution must be exercised when treating elderly patients. The patient compliance and the abilities to follow strict rules on drug intake must be ascertained. Hepatic metabolism of warfarin as well as the synthesis of coagulation factors are slowed down in the elderly. This may easily result in an excessive therapeutic response. Warfarin therapy must be initiated cautiously (See Posology and method of administration). Concomitant medications must be taken into account to avoid harmful interactions (See Interactions with other medicinal products and other forms of interaction).

##### Surgery

In surgical procedures, caution should be observed and the INR should be adjusted to a level suitable for the procedure.

##### Nutrition

Drastic changes in dietary habits should be avoided as the amount of vitamin K in food may affect therapy with warfarin. Conditions which may affect therapy are transition to a vegetarian diet, extreme dieting, depression, vomiting, diarrhea, steatorrhea or malabsorption of other

causes.

#### Bleeding

If bleeding occurs during warfarin treatment, regardless of the current INR level, local causes should be suspected. Bleeding from the gastrointestinal tract could be due to ulcer or tumor and bleeding from the urogenital tract could be caused by tumor or infection.

Special conditions Hyperthyroidism, fever and uncompensated heart failure may enhance the warfarin effect. In hypothyroidism the warfarin effect may be reduced. In moderate hepatic insufficiency the effect of warfarin is enhanced. In renal insufficiency and nephrotic syndrome the free fraction of warfarin in plasma may be elevated (depending on the other primary diseases, it may either enhance or reduce the warfarin effect). The clinical status of the patient and the INR values must be carefully monitored under these circumstances.

#### Excipients

The tablets contain lactose. Patients with rare hereditary problems of galactose intolerance, total lactase deficiency or glucose-galactose malabsorption should not take this medicine.

This medicine contains less than 1 mmol (23 mg) sodium per dose, that is to say essentially 'sodium-free'.

### 4.5. Interactions with other medicinal products and other forms of interaction

Warfarin has a narrow therapeutic range and care is required with all concomitant therapy. The individual product information for any new concomitant therapy should be consulted for specific guidance on warfarin dose adjustment and therapeutic monitoring. If no information is provided the possibility of an interaction should be considered. Increased monitoring should be considered when commencing any new therapy if there is any doubt as to the extent of interaction.

Warfarin is a mixture of enantiomers. R-warfarin is metabolised primarily by CYP1A2 and CYP3A4. S-warfarin is metabolised primarily by CYP2C9.

Drugs that compete as substrates for these cytochromes or inhibit their activity may increase warfarin plasma concentrations and INR, potentially increasing the risk of bleeding. When these drugs are coadministered, warfarin dosage may need to be reduced and the level of monitoring increased.

Conversely, drugs which induce these metabolic pathways may decrease warfarin plasma concentrations and INR, potentially leading to reduced efficacy. When these drugs are coadministered, warfarin dosage may need to be increased and the level of monitoring increased.

The following table gives some guidance about the expected effect of other medical products on warfarin.

Interacting drug	Effect of initiation	Effect of withdrawal*
Inducers of CYP1A2, CYP2C9 or CYP3A4	Decreased warfarin plasma concentrations with risk for subtherapeutic treatment.	Increased warfarin plasma concentrations with risk for supratherapeutic treatment.
Inhibitors (substrates) of CYP1A2, CYP2C9 or CYP3A4	Increased warfarin plasma concentrations with risk for supratherapeutic treatment.	Decreased warfarin plasma concentrations with risk for subtherapeutic treatment.

\* For substances that act as inducers, the effect can persist for several weeks after withdrawal.

Absorption or enterohepatic recirculation of warfarin may be affected by some medications, e.g. cholestyramine. Induction (e.g. antiepileptics or antituberculous) or inhibition (e.g. amiodarone or metronidazole) of the hepatic metabolism of warfarin can take place. Cessation of induction or inhibition has to be taken into account as well. Warfarin can be displaced from the plasma protein bonds, which increases the free fraction and, unless the patient has hepatic failure, the metabolism and elimination of warfarin are enhanced leading to a reduced effect.

Medications affecting the platelets and primary hemostasis (e.g. acetylsalicylic acid, clopidogrel, ticlopidine, dipyridamole, tirofiban, direct-acting oral anticoagulants like dabigatran and apixaban and most of the non-steroidal anti-inflammatory drugs) may result in a pharmacodynamic interaction and predispose the patient for severe bleeding complications. Penicillins in large doses have the same effect on primary hemostasis.

Anabolic steroids, azapropazone, erythromycin, and some cephalosporins reduce directly the vitamin K dependent synthesis of the clotting factors and potentiate the warfarin effect. An ample supply of dietary vitamin K reduces the warfarin effect. Reduced absorption of vitamin K due to e.g. diarrhoea may potentiate the warfarin effect. Patients with inadequate supply of foodstuffs containing vitamin K are dependent on vitamin K<sub>2</sub> produced by the intestinal bacteria. In these patients, many antibiotics may reduce the synthesis of vitamin K<sub>2</sub>, leading to an enhanced warfarin effect.

Protease inhibitors (e.g. ritonavir, lopinavir) may alter warfarin plasma concentrations. Frequent INR monitoring is recommended when concomitant treatment is initiated.

SNRIs (e.g. venlafaxine, duloxetine) and SSRIs (e.g. fluoxetine, sertraline) antidepressants may increase the risk of bleeding in concomitant use with warfarin.

Heavy use of alcohol with concomitant hepatic failure potentiates the warfarin effect. Quinine contained in Tonic-water may also potentiate the warfarin effect.

Cranberry juice and other cranberry products may potentiate the effect of warfarin and therefore concomitant use should be avoided.

If the patient needs temporary relief of pain while on warfarin, the recommended medications are paracetamol or opioids.

Warfarin may potentiate the effect of oral sulphonylurea antidiabetics.

Following medications have been reported to change the warfarin effect (the list is not exhaustive):

Increased effect:

#### **All non-steroidal anti-inflammatory agents (NSAIDs) and anticoagulants**

Analgesics: Dextropropoxyphene, paracetamol (the effect evident after 1 to 2 weeks of continuous use), tramadol

Antiarrhythmics: Amiodarone, propafenone, quinidine

Antibacterials: Amoxicillin, azithromycin, cefalexin, cefamandole, cefmenoxime, cefmetazole, cefoperazone, cefuroxime, chloramphenicol, ciprofloxacin, clarithromycin, clindamycin, doxycycline, erythromycin, gatifloxacin, grepafloxacin, isoniazid, latamoxef, levofloxacin,

metronidazole, moxifloxacin, nalidixic acid, norfloxacin, ofloxacin, roxithromycin, sulfafurazole, sulfamethizole, sulfamethoxazole-trimethoprim, sulfaphenazole, tetracycline

Antifungals: Azole antifungals (e.g. fluconazole, itraconazole, ketoconazole, and miconazole (also oral gel))

Antigout drugs: Allopurinol, sulfinpyrazone

Antineoplastic and immunomodulating agents: Capecitabine, cyclophosphamide, etoposide, fluorouracil, flutamide, ifosfamide, leflunomide, mesna, methotrexate, sulofenur, tamoxifen, tegafur, EGFR inhibitors (e.g. gefitinib), monoclonal antibodies (e.g. trastuzumab)

Cardiovascular drugs: Digoxin, metolazone, propranolol

Gastrointestinal drugs: Cimetidine, proton-pump inhibitors (e.g.omeprazole)

Lipid regulating drugs: Bezafibrate, clofibrate, fenofibrate, fluvastatin, gemfibrozil, lovastatin, simvastatin

Vitamins: Vitamin A, vitamin E

Others: Carboxyuridine, chloral hydrate, codeine, disulfiram, ethacrynic acid, fluvoxamine, influenza vaccine, interferon alpha and beta, phenytoin, proguanil, quinine, (anabolic and androgenic) steroid hormones,thyroid hormones, troglitazone, valproic acid, zafirlukast.

There are reports suggesting that nescapine as well as chondroitin sulphate may increase the INR in patients on warfarin.

Increased INR has been reported in patients taking glucosamine and oral vitamin K antagonists. Patients treated with oral vitamin K antagonists should therefore be closely monitored at the time of initiation or termination of glucosamine therapy.

Decreased effect:

Antibacterials: Cloxacillin, dicloxacillin, flucloxacillin, nafcillin, rifampicin

Antiepileptics: Carbamazepine, phenobarbital, primidone

Antineoplastic and immunomodulating agents: Azathioprine, ciclosporin, mercaptopurine, mitotane

Anxiolytic sedatives, hypnotics, and antipsychotics: Barbiturates, chlordiazepoxide

Diuretics: Chlortalidone, spironolactone

Others: Aminoglutethimide, cholestyramine, disopyramide, griseofulvin, mesalazine, nevirapine, trazodone, aprepitant, bosentan, vitamin C.

Herbal medications can either potentiate the warfarin effect, e.g. ginkgo (Ginkgo biloba), garlic (Allium sativum), dong quai (Angelica sinensis, contains coumarins), papaya (Carica papaya) or danshen (Salvia miltiorrhiza, decreases the warfarin elimination), or reduce it, e.g. ginseng (Panax spp.). The effect of warfarin can be reduced by concomitant use of the herbal preparation St John's wort (Hypericum perforatum). This is due to induction of drug metabolizing enzymes by

St John's wort. Herbal preparations containing St John's wort should therefore not be combined with warfarin. The inducing effect may persist for as long as 2 weeks after cessation of treatment with St John's wort. If a patient is already taking St John's wort check the INR and stop St John's wort. Monitor INR closely as this may rise on stopping St John's wort. The dose of warfarin may need adjusting.

Food supplements should be used with caution during the warfarin treatment .

Ingestion of vitamin K containing foodstuffs during warfarin treatment should be as steady as possible. The most abundant vitamin K sources are green vegetables and leaves, such as: amaranth leaf, avocado, broccoli, Brussels sprout, cabbage, canola oil, chayote leaf, chives, coriander, cucumber skin (but not cucumber without skin), endives, kale leaf, kiwifruit, lettuce leaf, mint leaf, mustard greens, olive oil, parsley, peas, pistachio nuts, purple seaweed laver, spinach leaf, spring onion, soybeans, soybean oil, tea leaves (but not tea), turnip greens, or watercress.

Smoking may increase warfarin clearance, and smokers may require slightly higher doses than non-smokers. On the other hand, smoking cessation may enhance warfarin effects. Therefore, it is necessary to monitor INR closely when a chronic smoker undergoes smoking cessation.

Topical preparations containing methyl salicylate should be used with care in patients on warfarin and excessive usage is to be avoided as potentially dangerous drug interaction can occur.

#### **4.6. Pregnancy and lactation**

##### **Pregnancy**

Warfarin crosses the placenta. Warfarin is contraindicated during the first trimester as teratogenic effects (fetal warfarin-syndrome and CNS-malformations) have been reported with use during early pregnancy. Fetal warfarin syndrome is characterized by nasal hypoplasia, stippling in the epiphyseal regions, limb hypoplasia, optic atrophy, microcephaly, mental and growth retardation, as well as cataract that could lead to total or partial blindness. Use of warfarin is also contraindicated during the last four weeks of pregnancy as coumarin-derivatives have been associated with an increased risk of maternal and fetal bleeding, and fetal lethality especially during delivery. If possible, warfarin should be avoided during the whole period of pregnancy.

In special circumstances treatment may be considered by specialist clinician.

##### **Breastfeeding**

Warfarin is excreted in breast milk in small amounts. However, at therapeutic dose of warfarin no effects on the breast-feeding child are anticipated. Warfarin can be used during breast-feeding.

#### **4.7. Effects on ability to drive and use machines**

Warfarin has no influence on the ability to drive and use machines.

#### **4.8. Undesirable effects**

Commonly reported (1-10%) undesirable effects of warfarin treatment are the bleeding complications. The over-all rate for bleeding is about 8% per year for total bleeding, consisting of minor bleedings (6% per year), severe bleedings (1 % per year) and fatal (0.25% per year). The most common risk factor for intracranial bleeding is untreated or uncontrolled hypertension. Likelihood of bleeding increases as the INR elevates significantly above the target range. If bleeding occurs when the INR is within the target range, there usually exists another comorbid

condition which should be investigated. Other common undesirable effects are nausea, vomiting and diarrhoea.

Coumarin necrosis is a rare complication of warfarin therapy. It manifests initially as swelling and darkening skin lesions usually in the lower extremities or buttocks, but may appear elsewhere as well. Later the lesions become necrotic. 90% of the patients are women. Lesions appear on the 3rd to 10th day after starting warfarin therapy and relative deficiency of antithrombotic proteins C and S is considered as an etiologic factor. Hereditary deficiency of proteins C or S may predispose the patient to the complication. For this reason, warfarin therapy must be initiated in these patients concomitantly with heparin and using small doses of warfarin. If the adverse reactions occurs, warfarin therapy must be discontinued and heparin therapy continued until the lesions have healed or become scarred.

Purple toe -syndrome is an even more rare complication of warfarin therapy. Patients, usually male, typically have arteriosclerosis. Warfarin is thought to cause hemorrhages to the atheromatous plaques leading to microembolization. This causes symmetrical purple skin lesions in the toes and soles which is associated with burning pain. Warfarin therapy must be discontinued and thereafter the skin lesions disappear slowly.

Other rare adverse events reported during warfarin treatment are vasculitis, tracheal calcification, calciphylaxis, reversible hepatic enzyme elevation, cholestatic hepatitis, reversible alopecia, rash, priapism, cholesterol embolism and allergic reactions (manifested usually as skin rash).

#### **4.9. Overdose**

Toxicity data are contradictory. A potentially toxic dose for children is 0.5 mg/kg. The lowest reported lethal dose for adults is 6-15 mg/kg.

*Symptoms:* All symptoms are due to disturbance of coagulation. Symptoms of bleeding from almost any organ are possible. Sometimes the only finding is pathological laboratory data. In some cases symptoms are minor bleedings such as mucous membrane bleeding, haematuria. Pronounced poisoning may lead to e.g., haemoptysis, haematemesis, melaena, petechiae, ecchymoses, intracranial haemorrhage, haemorrhagic shock.

*Treatment:* If justified gastric lavage and charcoal may be used. INR is monitored repeatedly for several days. Based on coagulation tests and clinical symptoms, 10 mg vitamin K is given intravenously 1-4 times/day (half the dose for children under 12 years). In the event of severe poisoning, higher doses of vitamin K are given, and, in the event of severe bleeding, supplementation with clotting factors in the form of plasma (preferably freshly frozen) or clotting factor concentrate (prothrombin complex concentrate), and possibly tranexamic acid. Always discuss cases with local haematologist or poison center if in doubt. Only clotting factors (and not vitamin K) are given to patients receiving anticoagulant therapy and where a complete reversal is not desirable.

The half-life for warfarin is 20-55 hours. Overdoses thus require prolonged observation and treatment with vitamin K.



## **5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES**

### **5.1. Pharmacodynamics**

Pharmacotherapeutic group: Oral anticoagulants. ATC-code B01AA03.

Warfarin or 4-hydroxycoumarin is an anticoagulant that prevents the vitamin K dependent synthesis of clotting factors including anticoagulant factor protein C and protein S. Warfarin is a racemic mixture. Of its isomers, S-warfarin is approximately 5 times as potent an anticoagulant as R-warfarin. The effect of warfarin is based on its ability to prevent the reduction and activity of vitamin K in the synthesis of coagulation factors II, VII, IX, and X. In therapeutic doses, warfarin prevents the synthesis of vitamin K-dependent coagulation factors by 30 to 50% and reduces the biological activity of coagulation factors. It takes 72 to 96 hours for the full effect of warfarin to appear. During this time the coagulation factors already synthesised are eliminated.

### **5.2. Pharmacokinetics**

The bioavailability of oral warfarin is over 95% and peak plasma concentration is achieved in 3 to 9 hours. Meals slow down but do not reduce the absorption. Warfarin binds strongly to serum albumin, the free fraction varies between 0.5 and 3%. The volume of distribution of warfarin is approximately 0.14 l/kg. Warfarin crosses the placenta but is not excreted in the breast milk. Warfarin is metabolised in the liver catalysed by CYP2C9 (S-warfarin) and CYP1A2 and CYP3A (R-warfarin) into inactive metabolites which are principally excreted in the urine and to a lesser extent into the bile. Enterohepatic circulation does exist. The elimination half life of S-warfarin is 18 to 35 hours and that of R-warfarin 20 to 60 hours.

### **5.3. Preclinical safety data**

Animal studies have shown warfarin to be teratogenic. In other respects, available preclinical safety data do not reveal further relevant information for humans

## **6. PHARMACEUTICAL PROPERTIES**

### **6.1 List of excipient**

Lactose monohydrate  
Maize starch  
Gelatin  
Magnesium stearate  
Indigocarmine (E 132) (3 mg tablets)  
Erythrosine (E 127) (5 mg tablets).

### **6.2 Incompatibilities**

Not applicable.

### **6.3 Shelf life**

See Exp. Date on the package

### **6.4 Special precautions for storage**

Store below 30 °C. Store in the original package with a desiccant capsule. Keep the jar tightly closed and in the outer carton in order to protect from light and moisture. Keep out of reach of children.

**6.5 Nature and contents of container**

30 tablets, 100 tablets, desiccant capsule, polyethylene plastic jar.

**7. Manufactured by**

Orion Corporation  
Espoo, Finland

**Imported by**

Orion Pharma Thai Co., Ltd.  
Bangkok, Thailand  
Tel. 088-033-8508