

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Marevan 3 mg tabletit

Marevan forte 5 mg tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 3 mg tai 5 mg varfariinatriumia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: laktoosimonohydraatti

3 mg tabletti: laktoosimonohydraatti, joka vastaa 85,1 mg laktoosia

5 mg tabletti: laktoosimonohydraatti, joka vastaa 84,6 mg laktoosia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

3 mg tabletti: Vaaleansininen (voi olla pilkullinen), pyöreä, tasainen, viistoreunainen, jakourteellinen, tabletti, Ø 7 mm, koodi ORN 17.

5 mg tabletti: Vaaleanpunainen (voi olla pilkullinen), pyöreä, tasainen, viistoreunainen, jakourteellinen, tabletti, Ø 7 mm, koodi ORN 18.

Tabletit voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

- Syvien laskimotukosten ja keuhkoembolisaatioiden hoito ja estohoito
- Sydäninfarktin sekundääriprevenio ja tromboembolisten komplikaatioiden (aivoembolisaatio tai systeemiset embolisaatiot) estohoito sydäninfarktin jälkeen
- Tromboembolisten komplikaatioiden (aivoembolisaatio tai systeemiset embolisaatiot) estohoito eteisvärinän tai sydämen läppäsairauksien yhteydessä sekä keinoläppäpotilailla.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Oraalisen antikoagulanttihoidon hoitoalueet

Tromboembolisten komplikaatioiden estohoito keinoläppäpotilailla INR 2,5–3,5.

Muut indikaatiot INR 2,0–3,0.

Aikuiset

Normaalipainoiselle potilaalle, jonka spontaani INR on alle 1,2 annetaan kolmena peräkkäisenä vuorokautena 10 mg varfariinia. Annostelua jatketaan neljäntenä vuorokautena mitatun INR:n perusteella seuraavan taulukon mukaan.

Avohoidossa sekä potilaille, joilla on synnynnäinen proteiini C:n tai proteiini S:n vajaus (ks. kohdat 4.4 ja 4.8) aloitusannokseksi suositellaan 5 mg varfariinia (*) kolmena peräkkäisenä vuorokautena. Annostelua jatketaan neljäntenä vuorokautena mitatun INR:n perusteella seuraavan taulukon mukaan.

Vanhuksille, pienikokoisille potilaille, potilaille, joiden spontaani INR on yli 1,2 tai joilla on jokin antikoagulanttihoiton tehoon vaikuttava sairaus (ks. kohta 4.4) tai lääkitys (ks. kohta 4.5) aloitusannokseksi suositellaan 5 mg varfariinia (*) kahtena peräkkäisenä vuorokautena. Annostelua jatketaan kolmantena vuorokautena mitatun INR:n perusteella seuraavan taulukon mukaan.

Hoitopäivä	INR	Varfariiniannos mg/vrk
1.	-	10 (5*)
2.	-	10 (5*)
3.	< 2,0 2,0–2,4 2,5–2,9 3,0–3,4 3,5–4,0 > 4,0	10 (5*) 5 3 2,5 1,5 välipäivä
4.–6.	< 1,4 1,4–1,9 2,0–2,4 2,5–2,9 3,0–3,9 4,0–4,5 > 4,5	10 7,5 5 4,5 3 välipäivä, sitten 1,5 2 välipäivää, sitten 1,5
7.-	1,1–1,4 1,5–1,9 2,0–3,0 3,1–4,5 > 4,5	<u>Viikkoannos</u> lisää viikkoannosta 20 % lisää viikkoannosta 10 % sama annos vähennä viikkoannosta 10 % tauko, kunnes INR < 4,5, sitten jatka 20 % pienemmällä annoksella

INR-mittauksia jatketaan päivittäin kunnes hoitotaso saavutetaan (yleensä 5–6 vuorokaudessa). Tämän jälkeen mittausten väliä harvennetaan viikon jaksoissa. Pitkäaikaisseurannassa mittaustiheys riippuu mm. potilaan hoitomyöntyvyydestä ja kliinisestä tilanteesta, mutta tavoitteena on 4 viikon seurantaväli. Jos seurannassa esiintyy huomattavia INR-tason vaihteluita tai jos potilaalla on maksan toimintaan tai K-vitamiinin imeytymiseen vaikuttava sairaus, seurantavälin on oltava tätä lyhyempi. Monet lääkkeet saattavat voimistaa tai heikentää varfariinin vaikutusta, mikä on otettava seurannassa huomioon kun muita lääkityksiä aloitetaan tai lopetetaan. Pitkäaikaisseurannassa tehdään INR-tulosten perusteella tarvittavat muutokset kokonaisviikkoannokseen, minkä jälkeen muutoksen vaikutus varmistetaan mittaamalla INR 1–2 viikon kuluttua. Tämän jälkeen mittausvälejä pidennetään viikon jaksoissa tavoitteena tuo sama 4 viikon seurantaväli.

Elektiivinen kirurgia

Pre-, peri- ja postoperatiivisessa antikoagulanttihoitossa voidaan noudattaa seuraavaa annostelua (jos tarvitaan nopeaa varfariinivaikutuksen kumoamista, ks. kohta 4.9).

Määritä INR viikko ennen suunniteltua leikkausta.

Lopeta varfariinihoito 1–5 vuorokautta ennen leikkausta. Jos potilaan tromboemboliariski on erityisen suuri, anna subkutaanisesti pienimolekyylisiä hepariinia hoitoannoksina.

Varfariinihoidon tauon pituus on suhteessa INR-arvoon. Lopeta varfariinilääkitys ennen leikkausta

- 5 vrk aiemmin, jos INR > 4,0
- 3 vrk aiemmin, jos INR = 3,0–4,0
- 2 vrk aiemmin, jos INR = 2,0–3,0.

Määritä leikkausta edeltävänä iltana INR. Jos arvo on yli 1,8, anna laskimoon tai suun kautta 0,5–1,0 mg K₁-vitamiinia.

Harkitse leikkauspäivänä fraktioimattoman hepariini-infuusion tai profylaktisen pienimolekyylisen hepariiniannoksen tarpeellisuus.

Jatka mahdollisesti aloitettua ihonalaista hepariinihoitoa 5–7 vrk:n ajan yhtä aikaa (uudelleen) aloitetun varfariinilääkityksen kanssa.

Aloita varfariinihoito ylläpitoannoksin pienen leikkauksen jälkeen leikkauspäivän iltana ja suuren leikkauksen jälkeen silloin kun potilas alkaa saada ravintoa suun kautta.

Pediatriset potilaat

Lasten antikoagulanttihoidon aloituksesta ja seurannasta vastaavat erikoislääkärit. Annostelu voidaan toteuttaa seuraavan taulukon mukaan:

1. hoitopäivä, jos spontaani INR on 1,0–1,3	aloitusannos on: 0,2 mg/kg p.o.
2.–4. hoitopäivät, jos INR on: 1,1–1,3 1,4–1,9 2,0–3,0 3,1–3,5 > 3,5	jatkoahoitoannos on: toista aloitusannos 50 % aloitusannoksesta 50 % aloitusannoksesta 25 % aloitusannoksesta tauko, kunnes INR < 3,5, sitten jatka 50 % pienemmällä annoksella kuin edellinen annos
Ylläpitohoito, jos INR on: 1,1–1,4 1,5–1,9 2,0–3,0 3,1–3,5 > 3,5	toimenpide: suurena viikkoannosta 20 % suurena viikkoannosta 10 % ei muutosta viikkoannokseen pienennä viikkoannosta 10 % tauko, kunnes INR < 3,5, sitten jatka 20 % pienemmällä annoksella kuin edellinen annos

Maksan vajaatoiminta

Keskivaikeassa maksan vajaatoiminnassa varfariinin vaikutus voimistuu. Potilaan kliinistä tilannetta ja INR-arvoja on seurattava huolellisesti. Varfariini on vasta-aiheinen, jos potilaalla on vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.3).

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoiminnassa ja nefroottisessa syndroomassa plasman vapaan varfariinin pitoisuus voi nousta (muista perussairauksista riippuen, johtaa joko voimistuneeseen tai heikentyneeseen vaikutukseen). Potilaan kliinistä tilannetta ja INR-arvoja on seurattava huolellisesti.

Potilaat, joilla on geneettisesti poikkeava entsyymityyppi

Olenaisesti poikkeava INR-vaste saattaa johtua geneettisistä tekijöistä, etenkin CYP2C9-entsyymin geneettisesti alentuneesta aktiivisuudesta ja lisääntyneestä herkkydestä VKOR-entsyymille (varfariinin farmakologinen kohde).

Jos potilaalla on CYP2C9-entsyymin CYP2C9*2- tai CYP2C9*3-alleeli, (S)-varfariinin metabolia on heikentynyt, minkä takia potilas saattaa tarvita pienemmän aloitus- ja ylläpitoannoksen (ks. kohdat 4.4, 4.8, 5.1 ja 5.2).

4.3 Vasta-aiheet

- Raskaus, ks. kohta 4.6
- Verenvuototaipumus (von Willebrandin tauti, hemofiliat, trombosytopenia ja trombosyyttien toimintahäiriöt)
- Vaikea maksan vajaatoiminta ja maksakirroosi
- Hoitamaton tai kontrolloimaton verenpainetauti
- Tuore aivoverenvuoto. Muut kallonsisäisille verenvuodoille altistavat tilat kuten aneurysmat.
- Kaatuilutaipumus
- Keskushermostoon tai silmään kohdistuva kirurgia
- Ruuansulatuskanavan ja virtsateiden verenvuodoille altistavat tilat kuten aiemmat ruuansulatuskanavan vuotokomplikaatiot, divertikuliitti, tai maligniteetit
- Infektiöosi endokardiitti (ks. kohta 4.4) tai perikardiaalinen effuusio
- Dementia, psykoosit, alkoholismi ja muut tilanteet, joissa hoitomyöntyvyys voi olla huono ja hoidon turvallinen toteuttaminen ei ole käytännössä mahdollista
- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jos tarvitaan nopeaa antitromboottista vaikutusta, aloitetaan hepariinihoito. Tämän jälkeen hepariinihoitoa jatketaan aloitetun varfariinihoidon rinnalla ainakin 5–7 vrk kunnes INR on ollut tavoitetasolla (ks. kohta 4.2) ainakin 2 vrk.

Varfariiniresistenssi on erittäin harvinainen ilmiö. Siitä on julkaistu ainoastaan joitakin tapauselostuksia. Nämä potilaat tarvitsevat normaalilanteeseen verraten 5–20 -kertaisia varfariiniannoksia saavuttaakseen hoitovasteen. Jos potilaalla todetaan merkittävästi normaalia huonompi hoitovaste, on ensin suljettava pois muut hoidon tehoa heikentävät tekijät, kuten lääkkeen käyttämättä jättäminen, ruuan tai muiden lääkkeiden aiheuttamat yhteisvaikutukset ja mahdolliset laboratoriovirheet.

Verenvuotojen (ks. kohta 4.8) ja vuotokomplikaatioiden todennäköisyys lisääntyy, jos INR nousee merkittävästi yli tavoitehoitotasojen. Jos vuotokomplikaatio ilmenee INR:n ollessa tavoitehoitotasolla, tämä on yleensä merkki muusta sairaudesta ja vuodon syy on tutkittava.

Kumariininekroosin (ks. kohta 4.8) välttämiseksi synnynnäistä proteiini C:n tai S:n puutosta sairastaville potilaille on syytä ensin aloittaa hepariinihoito, jota jatketaan 5–7 vrk varfariinihoidon rinnalla. Varfariinihoito aloitetaan 5 mg:n annoksilla.

Erityistä varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa vanhuspotilaita. Hoitomyöntyvyydestä ja kyvystä noudattaa tarkkoja ohjeita lääkityksen nauttimisessa on syytä varmistautua. Varfariinin maksametabolia kuten myös hyytymistekijöiden synteesi hidastuvat vanhuksilla. Tämä voi herkästi johtaa liialliseen hoitovasteeseen. Varfariinihoito on aloitettava varovasti (ks. kohta 4.2). Muut lääkitykset on huomioitava haitallisten yhteisvaikutusten välttämiseksi (ks. kohta 4.5).

Varfariinihoidon tehoon voivat vaikuttaa useat tilat ja tekijät, mm. kuume, ripuli, oksentelu, kilpirauhasen liika-/vajaatoiminta, sydämen vajaatoiminta, imeytymishäiriöt ja ruokavalion muutoksesta johtuva hyvin vähäinen tai hyvin runsas K-vitamiinin saanti (ks. kohta 4.5). Varfariinin vaikutusta voivat voimistaa kilpirauhasen liikatoiminta, kuume ja kompensoimaton sydämen vajaatoiminta. Kilpirauhasen vajaatoiminnassa varfariinin vaikutus voi heikentyä. Keskivaikeassa maksan vajaatoiminnassa varfariinin vaikutus voimistuu. Munuaisten vajaatoiminnassa ja nefroottisessa syndroomassa plasman vapaan varfariinin pitoisuus voi nousta (muista perussairauksista riippuen, johtaa joko voimistuneeseen tai heikentyneeseen vaikutukseen). Potilaan kliinistä tilannetta

ja INR-arvoja on näissä tilanteissa seurattava huolellisesti.

Varfariinin eliminaatio on hitaampaa, jos potilaalla on tietty (S)-varfariinia metaboloivan CYP2C9-entsyymin geenimuoto. Nämä potilaat tarvitsevat vain pienen ylläpitoannoksen, ja heillä on runsaan verenvuodon riski, jos aloitusannos on suuri. Uuden hoitotason saavuttaminen myös kestää pidempään annoksen muuttamisen jälkeen. Myös potilaat, joilla on VKOR-entsyymin geneettinen variaatio, saattavat tarvita pienempiä annoksia, sillä herkkyys varfariinille on lisääntynyt (ks. kohdat 4.2, 5.1 ja 5.2).

Kalsifylaksia on harvinainen verisuonten kalkkiutumisen oireyhtymä, jossa iho menee kuolioon ja johon liittyy korkea kuolleisuus. Sairautta tavataan pääasiassa potilailla, joilla on dialyysihoitoa vaativa loppuvaiheen munuaissairaus tai potilailla, joilla tiedetään olevan riskitekijöitä, kuten proteiinien C tai S puutos, hyperfosfatemia, hyperkalsemia tai hypoalbuminemia. Harvinaisissa tapauksissa on saatu ilmoituksia kalsifylaksiasta varfariinia saavilla potilailla, myös ilman yhteyttä munuaissairauteen. Jos potilaalta diagnosoidaan kalsifylaksia, on aloitettava asianmukainen hoito ja varfariinihoidon lopettamista on harkittava.

Tabletit sisältävät laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei tule käyttää tätä lääkettä.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol (23 mg) natriumia per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteiskäytössä muiden lääkkeiden kanssa on oltava varovainen, koska varfariinilla on kapea terapeuttinen alue. Aloitettaessa varfariinihoidon aikana uusi lääkehoito, pitää aloitettavan lääkkeen tuoteinformaatio tarkastaa mahdollisten varfariinin annokseen ja hoidon seurantaan vaikuttavien seikkojen suhteen. Mikäli näitä tietoja ei ole saatavissa, yhteisvaikutuksen mahdollisuus on otettava huomioon. Jos yhteisvaikutusta on syytä epäillä, hoidon seurannan tehostamista on harkittava.

Varfariini metaboloituu maksassa CYP2C9:n (S-varfariini) ja CYP1A2:n sekä CYP3A4:n (R-varfariini) katalysoimana. Varfariinilla on lukuisia lääkeaineinteraktioita. Lääkkeet voivat vaikuttaa varfariinin imeytymiseen tai enterohepaattiseen kiertoon (esim. kolestyramiini). Lääkkeet voivat indusoida (esim. epilepsialääkkeet ja tuberkuloosilääkkeet) tai inhiboida (esim. amiodaroni tai metronidatsoli) varfariinin maksametabolialia. Eräissä tapauksissa maksaentsyymi-inhibition tai -induktion häviäminen voi myös muuttaa varfariinihoidon tasapainoa. Eräät lääkkeet voivat syrjäyttää varfariinia plasman proteiinisidoksista, mikä johtaa vapaan fraktion nousuun, ja jos potilailla ei ole maksasairautta tai muuta varfariinin metabolialia inhiboivaa lääkitystä, tämä yleensä nopeuttaa varfariinin eliminaatiota. Farmakodynaamisista yhteisvaikutuksista tunnetuimmat liittyvät trombosyytteihin vaikuttavien lääkitysten (asetyylisalisyylihappo, klopidogreeli, tiklopidiini, dipyridamoli, tirofibaani, suorat antikoagulantit kuten dabigatraani ja apiksabaani sekä useimmat tulehduskipulääkkeet) samanaikaiseen käyttöön. Primäärisen ja sekundäärisen hemostaasin lama altistaa potilaan herkästi vuotokomplikaatioille. Suuriannoksinen penisilliinihoito voi vaikuttaa samalla tavalla.

K-vitamiinista riippuvaista hyytymistekijäsynteesiä heikentävät ja varfariinin vaikutusta voimistavat eräät lääkkeet: mm. anaboliset steroidit, atsapropatsoni, erytromysiini ja osa kefalosporiineista. Runsas K-vitamiinin saanti ravinnosta heikentää varfariinin tehoa. Vastaavasti heikentynyt saanti esimerkiksi ripuloinnin yhteydessä voi voimistaa varfariinin vaikutusta. Potilailla, joiden K-vitamiinin saanti on vähäistä, antibiootit voivat heikentää suolistoflooran kykyä tuottaa K₂-vitamiinia, ja tämä johtaa varfariinin vaikutuksen voimistumiseen. Runsas alkoholinkäyttö, johon liittyy maksavaurio, voimistaa varfariinin vaikutusta. Tonic-veden sisältämä kiniini voi myös voimistaa varfariinivaikutusta. Laktuloosi saattaa pitkäaikaikäkäytössä lisätä varfariinin vaikutusta.

Proteasainestäjät (esim. ritonaviiri ja lopinaviiri) saattavat vaikuttaa varfariinin plasmapitoisuuteen.

Säännöllistä INR-arvojen seuranta suositellaan yhteiskäytössä varfariinin kanssa.

SNRI-lääkkeet (esim. venlafaksiini ja duloksetiini) ja SSRI-lääkkeet (esim. fluoksetiini ja sertraliini) saattavat suurentaa verenvuotoriskiä yhteiskäytössä varfariinin kanssa.

Karpalomehu ja muut karpaloa sisältävät valmisteet saattavat voimakkaasti lisätä varfariinin vaikutusta, joten yhteiskäyttöä tulee välttää.

Jos potilaan on varfariinihoidon aikana käytettävä kipulääkitystä, suositellaan parasetamolia tai opioideja.

Varfariini saattaa lisätä diabeteksen hoidossa käytettävien sulfonyyliureoiden tehoa.

Seuraavien lääkkeiden on raportoitu voimistavan tai heikentävän varfariinin vaikutusta (lista ei ole täydellinen):

Voimistunut vaikutus: allopurinoli, amiodaroni, amoksisilliini, argatrobaani, asetyylisalisyylihappo, atsapropatsoni, atsitromysiini, A-vitamiini, betsafibraatti, dekstropropoksifeeni, digoksiini, disulfiraami, doksisykliini, erytromysiini, etoposidi, E-vitamiini, fenofibraatti, fenyylibutatsoni, fepratsoni, atsoliryhmän sienilääkkeet (esim. flukonatsoli, itrakonatsoli, ketokonatsoli ja mikonatsoli (myös oraaligeeli)), fluorourasiili, flutamidi, fluvastatiini, fluvoksamiini, gatifloksasiini, gemfibrotsiili, grepafloksasiini, ifosfamidi, influenssarokote, interferoni alfa ja beeta, isoniatsidi, kapesitabiini, karboksiuridiini, kefamandoli, kefaleksiini, kefmetatsoli, kefmenoksiimi, kefperatsoni, kefuroksiimi, kinidiini, kiniini, klaritromysiini, klindamysiini, klofibraatti, kloraalihydraatti, kodeiini, latamoksefi, leflunomidi, lepirudiini, levofloksasiini, lovastatiini, metolatsoni, metotreksaatti, metronidatsoli, moksalataami, moksifloksasiini, nalidiksiinihappo, norfloksasiini, ofloksasiini, oksifenbutatsoni, simetidiini, protonipumpun estäjät (esim. omepratsoli), parasetamoli (vaikutus ilmenee 1–2 viikon yhtäjaksoisen käytön jälkeen), proguaaniili, propafenoni, propranololi, rofekoksibi, roksitromysiini, selekoksibi, simvastatiini, siprofloksasiini, sulfafenatsoli, sulfafuratsoli, sulfametitsoli, sulfametoksatsoli-trimetopriimi, sulfiinipyratsoni, sulfofenuuri, sulindaakki, (anaboliset ja androgeeniset) steroidihormonit, syklofosfamidi, tamoksifeeni, tegafuuri, EGFR:n estäjät (esim. gefitinibi), monoklonaaliset vasta-aineet (esim. trastutsumabi), tetrasykliini, tolmentiini, tramadoli, troglitatsoni, tsafirlukasti, tulehduskipulääkkeet (NSAID) (kuten ibuprofeeni, ketoprofeeni, naprokseeni, diklofenaakki, indometasiini ja piroksikaami), (dekstro)tyroksiini, valproaatti.

Noskapiinin tai kondroitiinisulfaatin samanaikaisen käytön yhteydessä on ilmoitettu INR-arvojen suurenemista.

Glukosamiinia ja suun kautta otettavia K-vitamiiniantagonisteja samanaikaisesti käyttävillä potilailla on ilmoitettu INR-arvojen suurenemista. Tästä syystä suun kautta otettavia K-vitamiiniantagonisteja saavia potilaita on seurattava tarkkaan glukosamiinihoidon aloittamisen tai lopettamisen yhteydessä.

Melatoniniin ja varfariinin yhteiskäyttö voi johtaa antikoagulaation voimistumiseen, joten yhteiskäytössä INR-seuranta on suositeltavaa. Varfariinin annosta voidaan joutua pienentämään.

Heikentynyt vaikutus: aprepitantti, atsatiopriini, (barbituraatit), bosentaani, C-vitamiini, dikloksasilliini, disopyramidi, fenobarbitaali, griseofulviini, karbamatsepiini, kloksasilliini, klooritalidoni, klordiatsepoksidi, merkaptopuriini, mesalatsiini, mitotaani, nafsilliini, nevirapiiini, primidoni, rifampisiini, siklosporiini, spironolaktoni, tratsodoni.

Rohdosvalmisteista neidonhiuspuu-uute (*Ginkgo biloba*), valkosipuliuute (*Allium sativum*), dong quai-valmiste (*Angelica sinensis* sisältää kumariineja), papaijauute (*Carica papaya*) ja danshen (*Salvia miltiorrhiza*) voivat voimistaa varfariinin vaikutusta. Ginseng (*Panax spp.*) ja mäkikuismauute (*Hypericum perforatum*) puolestaan voivat heikentää vaikutusta. Mäkikuismauutteen vaikutus johtuu sen kyvystä indusoida lääkettä metaboloivia entsyymejä. Mäkikuismauutetta sisältäviä rohdosvalmisteita ei siten suositella käytettäväksi samanaikaisesti varfariinin kanssa. Vaikutus voi

kestää jopa 2 viikkoa rohdosvalmisteen käytön lopettamisen jälkeen. Jos potilas käyttää jo mäkikuismauutetta, määritetään INR ja lopetetaan mäkikuismauutteen käyttö. INR voi kohota mäkikuismauutteen lopettamisen seurauksena, joten INR tasoa tulee seurata tarkasti. Varfariinin annostusta voi joutua tarkistamaan.

K-vitamiinin saannin tulisi varfariinihoidon aikana olla mahdollisimman tasaista. *Yleensä ottaen runsaimmin K-vitamiinia sisältävät elintarvikkeet ovat vihreitä kasviksia, kuten: teelehdet (mutta ei haudutettu tee), amarantuslehdet, avokado, endiivi, herneet, kajottikurpitsa, keräkaali, kevätsipuli, kiivihedelmiä, korianteri, kurkun kuori (mutta ei kuorittu kurkku), lehtikaali, lehtisalaatti, nauris, mintunlehdet, oliiviöljy, parsakaali, persilja, pinaatti, pistaasipähkinät, punainen merilevä, ruohosipuli, ruusukaali, rypsiöljy, sinapinlehdet, soijapavut, soijaöljy, vesikrassi.*

Tupakointi voi lisätä varfariinin puhdistumaa, ja tupakoitsijat saattavat tarvita hieman suurempia varfariiniannoksia kuin tupakoimattomat. Toisaalta taas tupakoinnin lopettaminen voi vahvistaa varfariinin vaikutuksia. Siksi on tarpeen seurata INR-arvoja tarkkaan, silloin kuin pitkään tupakoinut lopettaa tupakoinnin.

4.6 He delmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Varfariini läpäisee istukan. Äidin varfariinihoito aiheuttaa varfariiniembryopatiaa (nenän hypoplasia ja *chondrodysplasia punctata*) organogeneesin aikaan käytettynä (raskausviikot 6–12) ja tämän jälkeenkin keskushermoston kehityshäiriöt ovat mahdollisia. Varfariini voi myös aiheuttaa verenvuotoja sikiölle, millä seikalla on merkitystä etenkin synnytyksen yhteydessä.

Varfariiniembryopatian arvioidaan liittyvän 4–6 %:iin raskauksista, jos varfariinia käytetään koko raskauden ajan, ja sen todennäköisyys lisääntyy jos käytetään yli 5 mg:n vuorokausiannoksia.

Varfariini on kontraindisoitu raskausviikkoina 6–12 ja viimeisen kolmanneksen puolivälin jälkeen.

Raskauden muissa vaiheissa käytöstä aiheutuvat riskit sikiölle on punnittava huolellisesti käyttämättä jättämisestä äidille aiheutuvia riskejä vastaan. Raskaudenaikainen antitromboottinen lääkehoito on suunniteltava yksilöllisesti erikoislääkärin valvonnassa.

Imetys

Varfariini ei erity rintamaitoon, joten varfariinihoidon aikana voi hyvin imettää.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutusten yleisyysluokat on määritelty seuraavasti:

Hyvin yleinen ($\geq 1/10$),

Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$),

Melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$),

Harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$),

Hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$),

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen	Tuntematon
Veri ja imukudos		verenvuodot		Kumariini-nekroosi, purple toe -oireyhtymä	vasculiitti	

	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen	Tuntematon
Verisuonisto						kolesteroli-embolia
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina					trakean kalkkeutuminen	
Ruoansulatuselimistö		Pahoinvointi, oksentelu, ripulointi				
Maksa ja sappi					palautuva maksaentsyymien nousu, kolestaattinen hepatiitti	
Iho ja ihonalainen kudus					palautuva alopekia, ihottumat	kalsifylaksia
Sukupuolielimet ja rinnat					priapismi	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat					allergiset reaktiot (yleensä ihottumia)	

Yleisesti raportoitu (1–10 %) haittavaikutus ovat verenvuodot. Verenvuotoja esiintyy n. 8 %:lla varfariinihoitoa saavista potilaista vuosittain. Lieviä vuotoja esiintyy vuosittain 6 %:lla, vakavia vuotoja 1 %:lla ja kuolemaan johtavia vuotoja noin 0,25 %:lla potilaista.

Kallonsisäisille vuotoille altistaa etenkin hoitamaton/korkea verenpaine. Vuotokomplikaatioiden todennäköisyys lisääntyy, jos INR nousee merkittävästi yli tavoitehoitotasojen. Jos vuotokomplikaatio ilmenee INR:n ollessa tavoitehoitotasolla, tämä on yleensä merkki muusta sairaudesta ja vuodon syy on tutkittava.

Kumariininekroosi on harvinainen (< 0,1 %) varfariinihoidon haittavaikutus. Se ilmenee aluksi turpoavina ja tummuvina iholeesioina tavallisimmin alaraajoissa ja pakaroissa, mutta myös muualla. Myöhemmin leesiot nekrotisoituvat. 90 % potilaista on naisia. Leesiot ilmaantuvat 3–10 vrk varfariinihoidon aloittamisen jälkeen, ja etiologisena tekijänä pidetään antitromboottisten proteiinien C ja S suhteellista puutosta. Proteiini C:n tai S:n synnynnäinen puutos voi altistaa haittavaikutukselle ja tästä syystä näiden potilaiden varfariinihoito on aloitettava hepariinisuojaissa ja pienin varfariiniannoksin. Jos haittavaikutus ilmenee, varfariinihoito on keskeytettävä ja jatkettava hepariinihoitoa, kunnes leesiot paranevat tai arpeutuvat.

Purple toe -syndrooma on vieläkin harvinaisempi varfariinihoitoon liittyvä komplikaatio. Potilailla, jotka ovat yleensä miehiä, on tyypillisesti aterosklerootinen valtimosairaus. Varfariinin arvellaan aiheuttavan ateroomaplakkeihin vuotoja, mistä aiheutuva mikroembolisatio aiheuttaa varpaiden ja jalkapohjien symmetrisen sinertävän iholeesioinnin. Tähän liittyy polttava kipu. Varfariinihoito on keskeytettävä, minkä jälkeen leesiot hitaasti häviävät.

Jos potilaalla on polymorfisten CYP2C9- ja VKOR-entsyymien geneettinen variaatio (ks. kohta 4.2, 4.4, 5.1 ja 5.2), joka lisää herkkyttä varfariinille, varfariinihoidon liiallisen antikoagulaatiovaikutuksen riski on suurentunut. Tämä voi suurentaa verenvuotokomplikaatioiden riskiä. Hemoglobiini- ja INR-arvoja on seurattava huolellisesti.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haitta – tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Lievässä ja hitaasti tapahtuneessa yliannostuksessa hoidoksi riittää yleensä varfariinihoidon tauottaminen. Jos potilas on ottanut suuren määrän varfariinia, vatsantyhjennystä ei vuotokomplikaatioiden riskin vuoksi suositella. Lääkehiiltä annetaan toistuvasti varfariinin imeytymisen estämiseksi ja enterohepaattisen kierron katkaisemiseksi. Jos lääkehiiltä annetaan, mahdollisesti myöhemmin tarvittava K-vitamiini on annosteltava parenteraalisesti (i.v.). Vuotokomplikaatioiden ilmetessä varfariinivaikutus voidaan kumota K-vitamiinilla, hyytymistekijätiivisteellä tai jääplasmalla. Jos varfariinihoito on aiheellinen myös jatkossa, on suuria yli 10 mg:n K-vitamiiniannoksia vältettävä, sillä tämän jälkeen potilas on resistentti varfariinivaikutukselle jopa kahden viikon ajan.

Yliannostusten hoidossa voidaan soveltaa seuraavaa kaaviota:

Jos kliinisesti merkittävää vuotoa ei esiinny	
INR-taso	Suositus
< 5,0	Jätetään yksi annos väliin ja INR:n palattua tavoitetasolle jatketaan pienemmällä annostuksella.
5,0–9,0	Jätetään 1–2 annosta väliin ja INR:n palattua tavoitetasolle jatketaan pienemmällä annostuksella TAI jätetään 1 annos väliin ja annetaan potilaalle K ₁ -vitamiinia 2,5 mg p.o.
> 9,0	Tauotetaan varfariini ja annetaan K ₁ -vitamiinia 3–5 mg p.o.
Jos tarvitaan nopeaa varfariinivaikutuksen kumoamista, esimerkiksi ennen leikkausta	
INR-taso	Suositus
5,0–9,0 ja suunnitellaan leikkausta	Tauotetaan varfariini ja annetaan K ₁ -vitamiinia 2–4 mg p.o. N. 24 tuntia ennen suunniteltua leikkausta voidaan antaa 1–2 mg K ₁ -vitamiinia tarvittaessa.
Jos tarvitaan erittäin nopeaa varfariinivaikutuksen kumoamista	
INR-taso	Suositus
Vakava vuoto tai vakava yliannostus (esim. INR > 20,0)	Annetaan K ₁ -vitamiinia 10 mg hitaana i.v. infuusiona. Vaihtoehtona on jääplasma tai hyytymistekijäkonsentraatti tilanteen vakavuudesta riippuen. K ₁ -vitamiinia voidaan tarvittaessa antaa lisää 12 tunnin välein.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Antitromboottiset lääkkeaineet, K-vitamiiniantagonistit, ATC-koodi: B01AA03.

Varfariini eli 4-hydroksikumariini on antikoagulantti, joka estää K-vitamiinista riippuvaa

hyyttymistekijöiden synteesiä. Sen isomeereistä S-varfariini on noin viisi kertaa niin voimakas antikoagulantti kuin R-varfariini. Varfariinin vaikutus perustuu sen kykyyn estää K-vitamiinin pelkistymistä ja toimintaa hyyttymistekijöiden II, VII, IX ja X synteessissä. Hoitoannoksin varfariini vähentää K-vitamiinista riippuvien hyyttymistekijöiden synteesiä 30–50 % ja heikentää hyyttymistekijöiden biologista aktiivisuutta. Varfariinin vaikutuksen täyteen ilmenemiseen kuluu 2–7 vrk, minkä kuluessa jo syntetoidut hyyttymistekijät eliminoituvat.

K-vitamiiniepoksidireduktaasi-entsyymiä (varfariinin kohde) koodaavan VKORC1-geenin geneettisten erojen on osoitettu vaikuttavan annostarpeeseen lisäämällä herkkyttä varfariinille. Tutkimuksissa suurimman ja pienimmän keskimääräisen annoksen eron kertoimeksi on ilmoitettu noin kaksi eri haplotyyppiryhmissä. Valkoihoiset jakautuvat ryhmiin suhteellisen tasaisesti, kun taas aasialaisilla on useimmiten geenejä, jotka vaativat pienemmän annoksen. Genotyypitystä voidaan harkita, jos hoidettava potilas on erityisen herkkä ja liiallisen antikoagulaatiovaikutuksen välttäminen on erityisen tärkeää (ks. kohdat 4.2, 4.4, 4.8 ja 5.2).

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Suun kautta otetun varfariinin biologinen hyötöosuus on > 90 % ja huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 1,2 tunnissa. Ruokailu hidastaa, mutta ei vähennä imeytymistä. Enterohepaattista kiertoa on.

Jakautuminen

Varfariini sitoutuu voimakkaasti albumiiniin, sitä on vapaana 0,5–3 %. Varfariinin jakautumistilavuus on keskimäärin 0,14 l/kg. Varfariini läpäisee istukan, mutta ei erity rintamaitoon.

Biotransformaatio ja eliminaatio

Varfariini metaboloituu maksassa CYP2C9:n (S-varfariini) ja CYP1A2:n sekä CYP3A4:n (R-varfariini) katalysoimana inaktiivisiksi aineenvaihduntatuotteiksi, jotka erittyvät virtsaan. Eliminaation puoliintumisaika on S-varfariinilla 18–35 ja R-varfariinilla 20–70 tuntia.

CYP2C9-genotyyppi: (S)-varfariini eliminoituu lähinnä CYP2C9-entsyymien katalysoiman metabolian välityksellä. CYP2C9 edustaa geneettistä polymorfismia. Valkoihoisella väestöllä yleisimpiä alleeleja ovat *1, *2 ja *3. Alleelin *1 yhteydessä entsyymiaktiivisuus on ”normaali”. Alleelien *2 ja *3 yhteydessä entsyymiaktiivisuus vähenee, jolloin myös varfariinin puhdistuma pienenee (ja puoliintumisaika pitenee). Puhdistuma on pienentynyt merkittävimmin potilailla, joilla on kaksi *3-alleelia. Valkoihoisilla 0,5 %:lla väestöstä on tämä genotyyppi. Meta-analyysi osoitti, että varfariinin keskimääräinen vuorokausiannos oli 20 % pienempi, jos potilaalla oli CYP2C9*2-alleeli, ja 34 % pienempi, jos potilaalla oli CYP2C9*3-alleeli. Jos potilaalla oli näitä geenejä kaksi (homotsygotia), annosta oli pienennettävä 36 % (CYP2C9*2) ja 78 % (CYP2C9*3). Varfariinin vakaan tilan ja hoitovaikutuksen saavuttaminen voi myös kestää kauemmin. Genotyypitystä voidaan harkita, jos hoidettava potilas on erityisen herkkä ja liiallisen antikoagulaatiovaikutuksen välttäminen on erityisen tärkeää (ks. kohdat 4.2, 4.4, 4.8 ja 5.1). Alleelien esiintymistiheys ja genotyypin merkitys tarvittavan varfariiniannoksen kannalta esitetään jäljempänä.

	Alleelien suhteellinen esiintymistiheys/etninen tausta		
	*1	*2	*3
Valkoihoiset	74,3 %	14,3 %	10,9 %
Afroamerikkalaiset	95,3 %	0,0 %	0,8 %
Japanilaiset	98,4 %	0,0 %	1,6 %

Genotyyppi	Tarvittavan annoksen havaittu pienehä
*1/*1	0 % (vertailu)
*1/*2	20 %

*1/*3	34 %
*2/*2	36 %
*2/*3	57 %
*3/*3	78 %

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Varfariinin on eläinkokeissa todettu olevan teratogeeninen. Prekliinistä turvallisuutta koskevien tutkimusten tulokset eivät viittaa mihinkään erityiseen vaaraan ihmisillä käytettäessä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

laktoosimonohydraatti
maissitärkkelys
liivate
magnesiumstearaatti
indigokarmiini (E 132) 3 mg:n tableteissa
erytrosiini (E 127) 5 mg:n tableteissa.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C alkuperäispakkauksessa. Pidä tölkki tiiviisti suljettuna ja säilytä ulkopakkauksessa. Herkkä valolle ja kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Muovitolkki (HDPE), jossa kuiva-ainekapseli ja suljin (HDPE).
Pakkauskoko: 100 tablettia.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle (ja muut käsittelyohjeet)

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Orion Corporation
Orionintie 1
02200 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

3 mg tabletti: 4758

5 mg tabletti: 4759

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 24. toukokuuta 1967
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä 12. huhtikuuta 2006

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

7.4.2020

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Marevan 3 mg tabletter
Marevan forte 5 mg tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En tablett innehåller 3 mg eller 5 mg warfarinnatrium.

Hjälpämne med känd effekt: laktosmonohydrat
3 mg tablett: laktosmonohydrat motsvarande 85,1 mg laktos
5 mg tablett: laktosmonohydrat motsvarande 84,6 mg laktos.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett.

3 mg tablett: Ljusblå (kan vara prickig), rund, slät tablett med fasade kanter och brytskåra, Ø 7 mm, kod ORN 17.

5 mg tablett: Ljusröd (kan vara prickig), rund, slät tablett med fasade kanter och brytskåra, Ø 7 mm, kod ORN 18.

Tabletten kan delas i två lika stora doser.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

- Behandling och förebyggande av djup ventrombos och lungemboli
- Sekundärprevention av hjärtinfarkt och förebyggande av tromboemboliska komplikationer (hjärnemboli eller systemisk emboli) efter hjärtinfarkt.
- Förebyggande av tromboemboliska komplikationer (hjärnemboli eller systemisk emboli) i samband med förmaksflimmer eller hjärtklaffsjukdomar samt hos patienter med klaffproteser.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Terapeutiska målnivåer vid oral antikoagulationsbehandling

Förebyggande av tromboemboliska komplikationer hos patienter med klaffproteser INR 2,5–3,5.
Övriga indikationer INR 2,0–3,0.

Vuxna

Patienter med normal kroppsvikt och spontant INR under 1,2 ges 10 mg warfarin under tre på varandra följande dygn. Fortsatt dosering baserar sig på INR som uppmätts under det fjärde dygnet

enligt följande tabell.

Inom öppenvården samt hos patienter med medfödd protein C- eller protein S-brist (se avsnitt 4.4 och 4.8) rekommenderas en startdos om 5 mg warfarin (*) under tre på varandra följande dygn. Fortsatt dosering baserar sig på INR som uppmätts under det fjärde dygnet enligt följande tabell.

Hos äldre personer, småväxta patienter, patienter med spontant INR över 1,2 eller med någon sjukdom (se avsnitt 4.4) eller läkemedelsbehandling (se avsnitt 4.5) som påverkar effekten av antikoagulationsbehandlingen rekommenderas en startdos om 5 mg warfarin (*) under två på varandra följande dygn. Fortsatt dosering baserar sig på INR som uppmätts under det tredje dygnet enligt följande tabell.

Behandlingsdag	INR	Warfarindos mg/dygn
1.	-	10 (5*)
2.	-	10 (5*)
3.	< 2,0 2,0–2,4 2,5–2,9 3,0–3,4 3,5–4,0 > 4,0	10 (5*) 5 3 2,5 1,5 mellandag
4.–6.	< 1,4 1,4–1,9 2,0–2,4 2,5–2,9 3,0–3,9 4,0–4,5 > 4,5	10 7,5 5 4,5 3 mellandag, sedan 1,5 2 mellandagar, sedan 1,5
7.-	1,1–1,4 1,5–1,9 2,0–3,0 3,1–4,5 > 4,5	<u>Veckodos</u> öka veckodosen med 20 % öka veckodosen med 10 % samma dos minska veckodosen med 10 % paus tills INR < 4,5, fortsatt därefter med en 20 % lägre dos

INR kontrolleras dagligen tills terapeutisk nivå uppnås (oftast inom 5–6 dygn). Därefter ökas tiden mellan kontrollerna med en vecka åt gången. Vid långtidsuppföljning beror kontrollfrekvensen bl.a. på patientens behandlingsfölsamhet och kliniska situation, men målet är en kontrollfrekvens om 4 veckor. Tätare kontroller krävs vid betydande fluktuationer i INR-nivå eller om patienten har någon sjukdom som påverkar leverfunktionen eller absorptionen av K-vitamin. Många läkemedel kan öka eller minska effekten av warfarin, vilket måste beaktas vid övervakning i samband med insättning eller utsättning av andra läkemedel. Vid långtidsuppföljning justeras den totala veckodosen baserat på INR varefter resultatet av justeringen kontrolleras genom mätning av INR efter 1–2 veckor. Därefter ökas tiden mellan kontrollerna med en vecka åt gången; målet är en kontrollfrekvens om 4 veckor.

Elektiv kirurgi

Vid pre-, peri- och postoperativ antikoagulationsbehandling kan följande dosering följas (om warfarineffekten snabbt måste upphävas, se avsnitt 4.9).

Kontrollera INR en vecka före den planerade operationen.

Avsluta warfarinbehandlingen 1–5 dygn före operationen. Om patienten löper särskilt hög risk för tromboemboli administreras lågmolekylärt heparin subkutant i terapeutiska doser.

Behandlingsuppehållet för warfarin står i proportion till INR-värdet. Warfarinbehandlingen avslutas

- 5 dygn före operationen om INR > 4,0
- 3 dygn före operationen om INR = 3,0–4,0
- 2 dygn före operationen om INR = 2,0–3,0.

Kontrollera INR kvällen före operationen. Om värdet är över 1,8, administrera 0,5–1,0 mg K₁-vitamin intravenöst eller peroralt.

Överväg på operationsdagen behovet av ofraktionerat heparin som infusion eller en profylaktisk lågmolekylär heparindos.

Fortsätt med den eventuellt påbörjade subkutana heparinbehandlingen tillsammans med den (åter)insatta warfarinbehandlingen i 5–7 dygn.

Efter en mindre operation påbörjas warfarinbehandlingen med underhållsdoser på operationsdagens kväll och efter en större operation då patienten börjar inta föda via munnen.

Pediatrisk population

Hos barn utförs insättning och uppföljning av antikoagulationsbehandling av specialläkare. Doseringen kan utföras enligt följande tabell:

Behandlingsdag 1, om spontan INR är 1,0–1,3	startdosen är: 0,2 mg/kg p.o.
Behandlingsdag 2–4, om INR är: 1,1–1,3 1,4–1,9 2,0–3,0 3,1–3,5 > 3,5	vid fortsatt behandling är dosen: upprepa startdosen 50 % av startdosen 50 % av startdosen 25 % av startdosen paus tills INR < 3,5, fortsatt därefter med en dos som är 50 % lägre än den föregående dosen
Underhållsbehandling om INR är: 1,1–1,4 1,5–1,9 2,0–3,0 3,1–3,5 > 3,5	åtgärd: öka veckodosen med 20 % öka veckodosen med 10 % oförändrad veckodos minska veckodosen med 10 % paus tills INR < 3,5, fortsatt därefter med en dos som är 20 % lägre än den föregående dosen

Nedsatt leverfunktion

Vid måttligt nedsatt leverfunktion ökar effekten av warfarin. Patientens kliniska situation och INR-värden ska övervakas noggrant. Warfarin är kontraindicerat vid svårt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.3).

Nedsatt njurfunktion

Vid nedsatt njurfunktion och nefrotiskt syndrom kan koncentrationen av fritt warfarin i plasma öka (vilket kan leda till ökad eller minskad effekt beroende på annan samtidig sjukdom hos patienten). Patientens kliniska situation och INR-värden ska övervakas noggrant.

Patienter med genetiskt avvikande enzymformer

Kraftigt avvikande INR-svar kan bero på genetiska faktorer, framför allt genetiskt orsakad minskning av aktiviteten hos enzymet CYP2C9 och ökad känslighet för enzymet VKOR (warfarins farmakologiska mål).

Patienter med allelerna CYP2C9*2 eller CYP2C9*3 hos enzymet CYP2C9 har minskad metabolism av (S)-warfarin och kan därför kräva lägre start- och underhållsdoser (se avsnitt 4.4, 4.8, 5.1 och 5.2).

4.3 Kontraindikationer

- Graviditet, se avsnitt 4.6
- Blödningsbenägenhet (von Willebrands sjukdom, hemofilier, trombocytopeni, trombocytfunktionsdefekter)
- Svårt nedsatt leverfunktion och levercirros
- Obehandlad eller okontrollerad hypertoni
- Nyligen inträffad hjärnblödning. Andra tillstånd som predisponerar för intrakraniell blödning, t.ex. aneurysm.
- Falltendens
- Kirurgiskt ingrepp i centrala nervsystemet eller i ögat
- Tillstånd som predisponerar för gastrointestinal blödning eller blödning i urinvägarna, t.ex. tidigare gastrointestinala blödningskomplikationer, divertikulit eller maligniteter
- Infektiös endokardit (se avsnitt 4.4) eller perikardiell utgjutning
- Demens, psykos, alkoholism eller andra situationer där behandlingsföljsheten kan vara dålig och behandlingen i praktiken inte kan administreras på ett säkert sätt
- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Vid behov av snabb antitrombotisk effekt ska heparinbehandling påbörjas. Därefter fortgår heparinbehandlingen tillsammans med den påbörjade warfarinbehandlingen i åtminstone 5–7 dygn tills INR har varit inom målintervallet (se avsnitt 4.2) i minst två dygn.

Warfarinresistens är ett mycket sällsynt fenomen. Endast några fallrapporter har publicerats. Dessa patienter behöver 5–20 gånger högre warfarindoser än normalt för att uppnå terapeutiskt svar. Om behandlingssvaret är avsevärt sämre än normalt ska andra möjliga orsaker till minskad effekt först uteslutas, t.ex. att patienten inte har tagit sitt läkemedel, interaktioner med föda eller andra läkemedel och eventuella felaktiga laboratoriesvar.

Sannolikheten för blödningar (se avsnitt 4.8) och blödningskomplikationer ökar om INR stiger signifikant över behandlingens målintervall. Om blödningskomplikationen inträffar när INR är inom målintervallet är blödningen oftast ett tecken på någon annan sjukdom och blödningens orsak ska utredas.

För att undvika kumarinnekros (se avsnitt 4.8) ska patienter med medfödd brist på protein C eller S först behandlas med heparin. Heparinbehandlingen ska fortsätta i 5–7 dygn tillsammans med den påbörjade warfarinbehandlingen. Warfarinbehandlingen påbörjas med doser om 5 mg.

Särskild försiktighet ska iaktas vid behandling av äldre patienter. Behandlingsföljsheten och förmågan att följa noggranna doseringsinstruktioner måste säkerställas. Levermetabolismen av heparin och syntesen av koagulationsfaktorer är långsammare hos äldre. Detta kan lätt resultera i ett för kraftigt behandlingssvar. Warfarinbehandling ska påbörjas med försiktighet (se avsnitt 4.2). Patientens övriga läkemedelsbehandlingar ska beaktas så att skadliga interaktioner kan undvikas (se avsnitt 4.5).

Effekten av warfarinbehandling kan påverkas av ett flertal olika tillstånd och faktorer, bl.a. feber, diarré, kräkningar, hypertyreos/hypotyreos, hjärtsvikt, malabsorption och mycket lågt eller mycket högt intag av K-vitamin på grund av kostförändringar (se avsnitt 4.5). Hypertyreos, feber och okompenserad hjärtsvikt kan öka effekten av warfarin. Vid hypotyreos kan effekten av warfarin minska. Vid måttligt nedsatt leverfunktion ökar effekten av warfarin. Vid nedsatt njurfunktion och nefrotiskt syndrom kan koncentrationen av fritt warfarin i plasma öka (vilket kan leda till ökad eller minskad effekt beroende på annan samtidig sjukdom hos patienten). Patientens kliniska situation och INR-värden ska övervakas noggrant i dessa situationer.

Personer med en viss genvariant för enzymet CYP2C9 som metaboliserar (S)-warfarin, har en långsammare eliminering av warfarin. Dessa patienter behöver endast en låg underhållsdos och riskerar kraftiga blödningar om hög initial dos ges. Vid dosjustering tar det dessutom längre tid innan den nya effektnivån uppnås. Även patienter med genetiska varianter av enzymet VKOR kan kräva lägre doser p.g.a. ökad warfarinkänslighet (se avsnitt 4.2, 5.1 och 5.2).

Kalcifylaxi är ett sällsynt syndrom som orsakar vaskulär förkalkning och nekros i huden. Dödligheten är hög. Sjukdomen ses främst hos patienter med terminal njursjukdom som kräver dialys, eller hos patienter med kända riskfaktorer som protein C- eller protein S-brist, hyperfosfatemi, hyperkalcemi eller hypoalbuminemi. Sällsynta fall av kalcifylaxi har rapporterats hos patienter som behandlas med warfarin, även hos patienter utan njursjukdom. Om diagnosen kalcifylaxi ställs ska lämplig behandling sättas in och utsättning av warfarin ska övervägas.

Tabletterna innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Försiktighet ska iakttas vid samtidig användning av andra läkemedel, eftersom warfarin har en snäv terapeutisk bredd. Om ett nytt läkemedel sätts in under warfarinbehandlingen ska produktinformationen för det nya läkemedlet kontrolleras med avseende på eventuella faktorer som påverkar doseringen av warfarin och uppföljningen av behandlingen. Om sådan information saknas måste risken för interaktioner beaktas. Om det finns skäl att misstänka läkemedelsinteraktion ska intensifierad övervakning övervägas.

Levermetabolismen av warfarin katalyseras av CYP2C9 (S-warfarin) och av CYP1A2 och CYP3A4 (R-warfarin). Warfarin har interaktioner med ett flertal läkemedel. Absorption eller enterohepatisk cirkulation av warfarin kan påverkas av vissa läkemedel (t.ex. kolestyramin). Andra läkemedel kan inducera (t.ex. antiepileptika och medel mot tuberkulos) eller inhibera (t.ex. amiodaron eller metronidazol) levermetabolismen av warfarin. I vissa fall kan upphörd hepatisk inhibering eller induktion även påverka balansen vid warfarinbehandling. Vissa läkemedel kan tränga undan warfarin från proteinbindningar i plasma, vilket ökar den fria fraktionen. Om inte patienten har en leversjukdom eller använder andra läkemedel som inhiberar metabolismen av warfarin, kommer detta oftast att leda till snabbare eliminering av warfarin. De mest kända farmakodynamiska interaktionerna gäller samtidig användning av läkemedel som påverkar trombocyterna (acetylsalicylsyra, klopidoogrel, tiklopidin, dipyridamol, tirofiban, direkta antikoagulantia såsom dabigatran och apixaban och de flesta NSAID). Hämmning av primär och sekundär hemostas predisponerar patienten för blödningskomplikationer. Penicillin i höga doser kan ha samma effekt.

Bl.a. anabola steroider, azapropazon, erytromycin och vissa cefalosporiner minskar den vitamin K-beroende syntesen av koagulationsfaktorer och förstärker effekten av warfarin. Rikligt intag av K-vitamin via kosten minskar warfarins effekt. På motsvarande sätt kan minskat intag t.ex. vid diarré förstärka effekten av warfarin. Hos patienter med lågt intag av K-vitamin kan antibiotika minska tarmfloras förmåga att producera K₂-vitamin, vilket leder till förstärkt effekt av warfarin. Rikligt intag av alkohol, med samtidig leverskada, förstärker effekten av warfarin. Kinininnehållet i tonic water kan också förstärka effekten av warfarin. Laktulos kan vid långtidsanvändning öka effekten av warfarin.

Proteashämmare (t.ex. ritonavir och lopinavir) kan påverka koncentrationen av warfarin i plasma. Regelbunden övervakning av INR-värden rekommenderas vid samtidig användning med warfarin.

SNRI-läkemedel (t.ex. venlafaxin och duloxetin) och SSRI-läkemedel (t.ex. fluoxetin och sertralin)

kan öka blödningsrisken vid samtidig användning med warfarin.

Tranbärsjuice och andra produkter innehållande tranbär kan ge en betydande ökning av warfarins effekt och samtidig användning ska därför undvikas.

Om patienten behöver smärtlindring under behandling med warfarin, rekommenderas paracetamol eller opioider.

Warfarin kan öka effekten av sulfonylureor som används vid behandling av diabetes.

Följande läkemedel har rapporterats förstärka eller försvaga effekten av warfarin (listan är inte fullständig):

Förstärkt effekt: allopurinol, amiodaron, amoxicillin, argatroban, acetylsalicylsyra, azapropazon, azitromycin, A-vitamin, bezafibrat, dextropropoxifen, digoxin, disulfiram, doxycyklin, erytromycin, etoposid, E-vitamin, fenofibrat, fenylobutazon, feprazon, azolantimykotika (t.ex. flukonazol, itrakonazol, ketokonazol och mikonazol (även oral gel), fluorourasil, flutamid, fluvastatin, fluvoxamin, gatifloxacin, gemfibrozil, grepafloxacin, ifosfamid, influensavaccin, interferon alfa och beta, isoniazid, kapecitabin, karboxiuridin, cefamandol, cefalexin, cefmetazol, cefmenoxim, cefoperatson, cefuroxim, kinidin, kinin, klaritromycin, klindamycin, klofibrat, kloralhydrat, kodein, latamoxef, leflunomid, lepirudin, levofloxacin, lovastatin, metolazon, metotrexat, metronidazol, moxalatom, moxifloxacin, nalidixidinsyra, norfloxacin, ofloxacin, oxifenbutazon, cimetidin, protonpumpshämmare (t.ex. omeprazol), paracetamol (effekten framträder efter 1–2 veckors kontinuerlig användning), proguanil, propafenon, propranolol, rofecoxib, roxitromycin, celecoxib, simvastatin, ciprofloxacin, sulfafenazol, sulfafurazol, sulfametizol, sulfametoxazol-trimetoprim, sulfapyrazon, sulfofenur, sulindak, (anabola och androgena) steroidhormoner, cyklofosfamid, tamoxifen, tegafur, EGFR-hämmare (t.ex. gefitinib), monoklonala antikroppar (t.ex. trastuzumab), tetracyklin, tolmentin, tramadol, troglitazon, zafirlukast, icke-steroida antiinflammatoriska medel (NSAID) (såsom ibuprofen, ketoprofen, naproxen, diklofenak, indometacin och piroxicam), (dextro)tyroxin, valproat.

Ökade INR-värden har rapporterats vid samtidig användning av noskapin eller kondroitinsulfat.

Ökade INR-värden har rapporterats hos patienter som använder glukosamin och orala vitamin K-antagonister. Patienter som behandlas med orala vitamin K-antagonister ska därför övervakas noga när glukosaminbehandling inleds eller avslutas.

Vid samtidig användning av melatonin och warfarin rekommenderas övervakning av INR på grund av risk för ökad antikoagulativ effekt. Warfarindosen kan behöva minskas.

Minskad effekt: aprepitant, azatioprin, (barbiturater), bosentan, C-vitamin, dikloxacillin, disopyramid, fenobarbital, griseofulvin, karbamazepin, kloxacillin, klortalidon, klordiazepoxid, merkaptopurin, mesalazin, mitotan, nafcillin, nevirapin, primidon, rifampicin, ciklosporin, spironolakton, trazodon.

Av växtbaserade läkemedel kan extrakt av ginkgo (*Ginkgo biloba*), extrakt av vitlök (*Allium sativum*), dong quai (*Angelica sinensis* innehåller kumariner), extrakt av papaya (*Carica papaya*) och danshen (*Salvia miltiorrhiza*) förstärka effekten av warfarin. Ginseng (*Panax spp.*) och extrakt av johannesört (*Hypericum perforatum*) kan däremot minska effekten. Det beror på att extrakt av johannesört inducerar enzymer som metaboliserar läkemedel. Samtidig användning av växtbaserade läkemedel som innehåller extrakt av johannesört och warfarin rekommenderas därför inte. Effekten kan kvarstå i upp till 2 veckor efter avslutad behandling med det växtbaserade läkemedlet. Om en patient redan behandlas med johannesört ska INR kontrolleras och johannesört sättas ut. INR ska övervakas noggrant eftersom värdet kan stiga vid avbruten behandling med johannesört. Warfarindosen kan behöva justeras.

Intag av K-vitamin vid warfarinbehandling ska vara så oförändrad som möjligt. *Allmänt taget är de*

livsmedel som innehåller mest K-vitamin gröna grönsaker såsom teblad (men inte bryggt te) amarantusblad, avokado, endiver, ärtor, kayote, vitkål, vårlök, kiwi, koriander, gurkskal (men inte gurka utan skal), grönkål, sallat, rovor, mynta, olivolja, broccoli, persilja, spenat, pistaschnötter, röd havstång, gräslök, brysselkål, rybsolja, senapsblad, sojaböner, sojaolja, vattenkrasse.

Rökning kan öka clearance för warfarin, och rökare kan behöva något högre warfarindoser än icke-rökare. Å andra sidan kan rökavvänjning förstärka effekterna av warfarin. Därför är det nödvändigt att övervaka INR noga när en person som rökt under en längre tid slutar röka.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Warfarin passerar placenta. Warfarinbehandling hos modern orsakar warfarinembryopati (nasal hypoplasia och *chondrodysplasia punctata*) om det används under organogenesen (graviditetsvecka 6–12) och kan orsaka utvecklingsstörningar i centrala nervsystemet även i ett senare skede. Warfarin kan även orsaka blödningar hos fostret, vilket är relevant särskilt i samband med förlossningen. Warfarinembryopati uppskattas förekomma vid 4–6 % av graviditeterna om warfarin används under hela graviditeten. Risken är högre vid dygnsdoser över 5 mg. Warfarin är kontraindicerat under graviditetsvecka 6–12 och efter mitten av den sista trimestern. Under andra skeden av graviditeten ska de risker som behandlingen medför fostret noggrant vägas mot de risker som avstående från behandlingen medför för modern. Antitrombotisk behandling under graviditet ska planeras individuellt under överinseende av specialläkare.

Amning

Warfarin utsöndras inte i bröstmjolk och amning är således möjligt under behandling med warfarin.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Läkemedlet har ingen effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Biverkningsfrekvenserna definieras enligt följande:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$),

Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$),

Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$),

Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$),

Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$),

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Blodet och lymfsystemet		blödningar		kumarinne kros, purple toe-syndrom	vaskulit	
Blodkärl						kolesterolemboli
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum					förkalkning i luftstrupen	

	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Magtarmkanalen		illamående, kräkningar, diarré				
Lever och gallvägar					övergående ökning av leverenzymerna, kolestatisk hepatit	
Hud och subkutan vävnad					övergående alopeci, hudutslag	kalcifylaxi
Reproduktionsorgan och bröstkörtel					priapism	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrationsstället					allergiska reaktioner (vanligtvis hudutslag)	

Blödning är en vanligt rapporterad (1–10 %) biverkning. Den årliga förekomsten av blödningar är cirka 8 % hos patienter som behandlas med warfarin. Årligen drabbas 6 % av patienterna av lindriga blödningar, 1 % av allvarliga blödningar och cirka 0,25 % av blödningar med dödlig utgång.

Risikfaktorer för intrakraniell blödning är framför allt obehandlat/högt blodtryck. Sannolikheten för blödningsskomplikationer ökar om INR stiger signifikant över målintervallet. Om blödningsskomplikationen inträffar när INR är inom målintervallet är blödningen oftast ett tecken på någon annan sjukdom och blödningens orsak bör utredas.

Kumarinnekros är en sällsynt (< 0,1 %) biverkning av warfarin. Kumarinnekros visar sig initialt som svullnad och mörknande hudlesioner vanligtvis på nedre extremiteterna och på skinkorna men kan uppstå även på andra ställen. Senare blir lesionerna nekrotiska. 90 % av patienterna är kvinnor. Lesionerna uppträder 3–10 dygn efter att warfarinbehandlingen påbörjats och etiologin inbegriper en relativ brist på antitrombotiskt protein C och S. Medfödd brist på protein C eller S kan predisponera för denna biverkning och därför måste warfarinbehandling hos dessa patienter initieras samtidigt med heparin och med en låg dos av warfarin. Om biverkningen uppstår ska warfarinbehandlingen avbrytas och heparinbehandling fortgå tills lesionerna läkt ut eller övergått till ärrbildning.

Purple toe-syndrom är en ännu mer sällsynt komplikation vid warfarinbehandling. Patienterna är vanligtvis män med en arteriosklerotisk sjukdom. Warfarin antas ge upphov till blödningar i ateromplack, vilket leder till mikroembolisering som i sin tur orsakar symmetriska blåaktiga lesioner i huden på tår och fotsulor. Detta medför en brännande smärta. Warfarinbehandlingen måste avbrytas varefter lesionerna långsamt försvinner.

Personer med genetiska varianter av de polymorfa enzymerna CYP2C9 och VKOR (se avsnitt 4.2, 4.4, 5.1 och 5.2) som ger en ökad känslighet för warfarin löper en ökad risk för alltför kraftig antikoagulationseffekt vid warfarinbehandling. Detta kan öka risken för blödningsskomplikationer. Hemoglobin- och INR-värden måste övervakas noggrant.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Vid behandling av lindrig och långsamt uppkommen överdosering räcker det vanligtvis med ett uppehåll i warfarinbehandlingen. På grund av risken för blödningskomplikationer rekommenderas ventrikeltömning inte om patienten har intagit en stor mängd warfarin. Medicinskt kol ges upprepade gånger för att förhindra absorption av warfarin och för att avbryta enterohepatisk cirkulation. Administrering av medicinskt kol innebär att eventuellt K-vitamin därefter måste administreras parenteralt (i.v.). Vid blödningskomplikationer kan warfarineffekten upphävas med K-vitamin, koagulationsfaktorkoncentrat eller isplasma. Om patienten behöver fortsatt behandling med warfarin ska höga doser av K-vitamin (över 10 mg) undvikas, eftersom patienten därefter är resistent mot warfarineffekten i upp till två veckor.

Följande schema kan tillämpas vid behandling av överdosering:

Om ingen kliniskt signifikant blödning förekommer	
INR-nivå	Rekommendation
< 5,0	Hoppa över en dos och fortsätt med lägre dosering efter att INR återgått till målnivån.
5,0–9,0	Hoppa över 1–2 doser och fortsätt med lägre dosering efter att INR återgått till målnivån ELLER hoppa över 1 dos och administrera 2,5 mg K ₁ -vitamin p.o.
> 9,0	Uppehåll i warfarinbehandlingen och administrering av 3–5 mg K ₁ -vitamin p.o.
Om warfarineffekten snabbt måste upphävas, t.ex. före operation	
INR-nivå	Rekommendation
5,0–9,0 och operation planeras	Uppehåll i warfarinbehandlingen och administrering av 2–4 mg K ₁ -vitamin p.o. Patienten vid behov ges 1–2 mg K ₁ -vitamin cirka 24 timmar före den planerade operationen.
Om warfarineffekten mycket snabbt måste upphävas	
INR-nivå	Rekommendation
Allvarlig blödning eller allvarlig överdosering (t.ex. INR > 20,0)	Administrering av 10 mg K ₁ -vitamin som långsam intravenös infusion, alternativt isplasma eller koagulationsfaktorkoncentrat beroende på hur allvarlig situationen är. Vid behov kan patienten ges ytterligare doser av K ₁ -vitamin med 12 timmars mellanrum.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antikoagulantia, vitamin K-antagonister, ATC-kod: B01AA03.

Warfarin (4-hydroxikumarin) är en antikoagulantia som förhindrar K-vitaminberoende syntes av koagulationsfaktorer. Isomeren S-warfarin uppvisar cirka fem gånger kraftigare antikoagulerande effekt jämfört med R-warfarin. Effekten av warfarin baserar sig på dess förmåga att förhindra K-vitamins reduktion och funktion vid syntes av koagulationsfaktorerna II, VII, IX och X. Vid

terapeutiska doser minskar warfarin den K-vitaminberoende syntesen av koagulationsfaktorer med 30–50 % och minskar koagulationsfaktorernas biologiska aktivitet. Full effekt av warfarin uppnås inom 2–7 dygn, en tid under vilken tidigare syntetiserade koagulationsfaktorer elimineras.

Genetiska skillnader hos genen VKORC1 som kodar för enzymet vitamin K-epoxidreduktas (warfarins mål) har visats påverka dosbehovet genom att öka känsligheten för warfarin. En faktor på cirka två har i studier rapporterats för skillnaden mellan högsta och lägsta genomsnittsdos för olika haplotypgrupper. Vithyade fördelar sig relativt jämnt mellan grupperna, medan asiater oftast har gener som minskar dosbehovet.

Genotypning kan övervägas vid behandling av särskilt känsliga patienter där en för kraftig antikoagulatív effekt särskilt bör undvikas (se avsnitt 4.2, 4.4, 4.8 och 5.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Vid oral administrering är biotillgängligheten av warfarin > 90 % och maximal koncentration i plasma uppnås inom 1,2 timmar. Intag av föda leder till fördröjd absorption, men den minskar inte. Enterohepatisk cirkulation förekommer.

Distribution

Warfarin binder kraftigt till albumin, med fri fraktion på 0,5–3 %. Warfarins distributionsvolym är i genomsnitt 0,14 l/kg. Warfarin passerar placenta, men utsöndras inte i bröstmjolk.

Metabolism och eliminering

Levermetabolismen av warfarin katalyseras av CYP2C9 (S-warfarin) och av CYP1A2 och CYP3A4 (R-warfarin) och resulterar i inaktiva metaboliter som utsöndras i urinen. Halveringstiden för elimination är 18–35 timmar för S-warfarin och 20–70 timmar för R-warfarin.

CYP2C9-genotyp: (S)-warfarin elimineras främst genom metabolism katalyserad av enzymet CYP2C9. CYP2C9 uppvisar genetisk polymorfism. Allelerna *1, *2 och *3 är vanligast bland vithyade personer. Allelen *1 ger ”normal” enzymaktivitet. Allelerna *2 och *3 ger minskad enzymaktivitet och därmed ett minskat clearance (och ökad halveringstid) av warfarin. Mest markant minskning av clearance erhålls hos patienter som bär på två *3-alleler. Bland vithyade personer förekommer denna genotyp hos 0,5 % av individerna. En metaanalys visade att den genomsnittliga dygnsdosen av warfarin var 20 % lägre hos patienter med en CYP2C9*2-allel och 34 % lägre hos patienter med en CYP2C9*3-allel. Patienter med två av dessa gener (homozygoti) hade ett 36 % (CYP2C9*2) respektive 78 % (CYP2C9*3) reducerat dosbehov. Det kan också ta längre tid att uppnå steady state och terapeutisk effekt för warfarin. Genotypning kan övervägas vid behandling av särskilt känsliga patienter där en för kraftig antikoagulatív effekt särskilt bör undvikas (se avsnitt 4.2, 4.4, 4.8 och 5.1). Allelfrekvens samt betydelse av genotyp för dosbehovet av warfarin presenteras nedan.

	Relativ allelfrekvens/etnisk bakgrund		
	*1	*2	*3
Vithyade	74,3 %	14,3 %	10,9 %
Afroamerikaner	95,3 %	0,0 %	0,8 %
Japaner	98,4 %	0,0 %	1,6 %

Genotyp	Observerad reduktion i dosbehov
*1/*1	0 % (referens)
*1/*2	20 %
*1/*3	34 %
*2/*2	36 %
*2/*3	57 %
*3/*3	78 %

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Djurstudier har visat att warfarin är teratogent. Prekliniska studier avseende säkerhet visade inte några särskilda risker för människa.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

laktosmonohydrat
majsstärkelse
gelatin
magnesiumstearat
indigokarmin (E 132) i 3 mg tabletterna
erytrosin (E 127) i 5 mg tabletterna.

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C i originalförpackningen. Tillslut burken väl och förvara i ytterkartongen. Ljuskänsligt och fukt känsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Plastburk (HDPE) som innehåller en torkmedelskapsel och en förslutning (HDPE).
Förpackningsstorlek: 100 tabletter.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion (och övrig hantering)

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Orion Corporation
Orionvägen 1
02200 Esbo

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

3 mg tablett: 4758
5 mg tablett: 4759

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 24 maj 1967
Datum för den senaste förnyelsen: 12 april 2006

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

7.4.2020