

1. LEGEMIDLETS NAVN

Marevan 2,5 mg tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tablett inneholder 2,5 mg warfarinnatrium.

Hjelpestoff med kjent effekt: laktose 50 mg, natrium 0,17 mg.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1

3. LEGEMIDDELFORM

Lys blå tablett med delekors.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Trombose og emboli:

Tidsbegrenset behandling ved bl.a. akutt venetrombose og lungeemboli sammen med heparin eller lavmolekylært heparin, postoperativ trombose, akutt hjerteinfarkt (venetromboseprofylakse), som supplement til kirurgisk eller trombolytisk trombosebehandling og elektrokonvertering av atrieflimmer/flutter.

Langtidsbehandling ved bl.a. residiverende venøs trombose og lungeemboli, klaffe- og karproteser (eventuelt i kombinasjon med acetylsalisylsyre), koronarsykdom, TIA (transitoriske iskemiske angrep) og perifere arterielle tromboser, sekundærprofylakse etter hjerteinfarkt og atrieflimmer.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med warfarin skal forhindre trombose/emboli hos utsatte pasienter, eller påskynde oppløsning av eksisterende tromber. Effekten av warfarin ved en utviklet trombose tilskrives hemming av videre trombosering slik at den normale fibrinolysen får anledning til å virke.

Dosering

Doseringen er individuell. Vanlig dose første og andre dag er 3 tabletter (7,5 mg) peroralt. Eldre, pasienter med lever- eller hjertesvikt eller katabole pasienter bør få lavere initial dose, for eksempel 2 tabletter daglig de første 2 dagene. I forbindelse med kirurgiske inngrep kan behandling startes 2-3 dager før inngrepet.

Den videre dosering fastsettes på grunnlag av koagulasjonsaktiviteten (INR). Vanlig vedlikeholdsdose er 1-4 tabletter (2,5-10 mg), men det er store individuelle variasjoner. Hele dagsdosen tas på en gang, og til samme tid hver dag. Doseringssesker kan være hensiktsmessig. Behandlingsnivå vil være avhengig av sykdom og pasientens generelle tilstand.

Kombinasjonsbehandling med heparin

Ved akutt trombose bør man gi heparin (ufraksjonert eller lavmolekylært) i tillegg inntil den orale antikoagulasjonsbehandlingen er effektiv, minst 5 dager. INR bør være terapeutisk i minst 2 døgn før

seponering av heparin (ufraksjonert eller lavmolekylært).

Måling og tilpasning av behandling

Antikoagulasjonsnivået ved arterielle indikasjoner bør ligge på INR 3,0 (2,5-3,5) og ved venøse indikasjoner 2,5 (2,0-3,0).

Intens antikoagulasjon: INR 3,0 (2,5-3,5) tilstrebes bl.a. ved mekanisk klaffeprotese, akutt venøs trombose og emboli (initialt), venstre ventrikkel trombe og profylakse etter hjerteinfarkt.

Moderat antikoagulasjon: INR 2,5 (2,0-3,0) tilstrebes ved bl.a. atrieflimmer og som vedlikeholdsbehandling ved venøs trombose og emboli. Det presiseres at angitt dosering og behandlingsnivå er generelle retningslinjer som må vurderes for den enkelte pasient, avhengig av sykdom, blødningsfare, tromboserisiko og praktiske forhold.

I kombinasjon med 75 mg ASA som postinfarktprofylakse bør INR være 2,5 (2,0-3,0).

Kontroll av behandling: INR-verdier kontrolleres hver dag eller annen hver dag i løpet av første uka, deretter én eller to ganger i uka inntil pasienten er på vedlikeholdsdose. Når et stabilt nivå er oppnådd, kan intervallene mellom hver kontroll ofte utvides til 4-6 uker eller noen ganger lengre perioder.

Behandlingen kan seponeres brått.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1
- Graviditetens første trimester eller de 4 siste ukene av svangerskapet (se pkt. 4.6) Alvorlig nedsatt leverfunksjon
- Alvorlig hypertensjon
- Alvorlige hemostatiske defekter
- Pågående alvorlig blødning (som øsofagusvaricer, arteriell aneurisme, spinalpunktur, magesår, alvorlige sår (bl.a. kirurgiske), cerebrovaskulær sykdom, bakteriell endokarditt)

Urtepreparater som inneholder johannesurt (*Hypericum perforatum*) må ikke brukes sammen med warfarin på grunn av risiko for redusert plasmakonsentrasjon og redusert klinisk effekt av warfarin (se pkt. 4.5).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Det er en forutsetning at pasienten har evne til å overholde den forskrevne dosering nøyaktig. Pasienter med rusmisbruk som alkoholisme, eller demente pasienter, kan ha vanskeligheter med å gjennomføre behandlingen.

Blødninger

Bør ikke gis til pasienter med blødninger. Fare for økt blødningstendens, pga. nedsatt blodplatefunksjon, ved samtidig bruk av:

- Tiklopidin
- Klopido-rel
- Acetylsalisylsyre
- NSAIDs

Opptrer blødninger under pågående behandling med Marevan bør man, uansett om den aktuelle INR-verdien ligger i eller over det terapeutiske området, mistenke lokale blødningsårsaker. I gastrointestinalkanalen kan blødningen være forårsaket av ulcus eller tumor, og i urogenitalkanalen tumor eller infeksjon.

Risikoen for alvorlige blødninger øker med stigende alder.

Pasienter med annen sykdom samtidig

Særlig forsiktighet må utvises ved:

- Endogen koagulasjonsforstyrrelse
- Trombocytopeni
- Alvorlig hypertensjon
- Alkoholisme
- Aktiv ulcus
- Alvorlig leverskade
- Nyreinsuffisiens
- Haemorrhagia cerebri

Mange faktorer kan påvirke antikoagulasjonskontrollen, som:

- Akutt sykdom
- Hyper-/hypotyreose
- Oppkast
- Diaré
- Hjerteinsuffisiens med hepatisk kongestion

Behov for økt monitoreringshyppighet

Risikoen for legemiddelinteraksjoner som leder til endret behandlingseffekt av Marevan er stor. En hyppigere monitorering av behandlingssvaret anbefales derfor i forbindelse med oppstart eller seponering av andre legemidler.

INR bør måles oftere hos pasienter med økt risiko for overkoagulasjon, som f.eks. pasienter med alvorlig hypertensjon eller nyresykdom (se pkt. 4.2).

Forholdsregler ved kirurgiske inngrep

Tannekstraksjoner og mindre kirurgiske inngrep kan vanligvis utføres ved INR <2,5. Ved andre kirurgiske inngrep, skal forsiktighet iakttas og INR justeres til passende nivå for det operative inngrepet. Pasienter med høy tromboserisiko bør få profylakse med lavmolekylært heparin når INR faller under målområdet.

Antikoagulantrelatert nefropati

Akutt nyreskade, muligens relatert til episoder med overdreven antikoagulasjon og hematuri, kan oppstå hos pasienter med endret glomerulær integritet eller med nyresykdom i anamnesen. Noen få tilfeller er rapportert hos pasienter uten tidligere nyresykdom. Hos pasienter med supratherapeutisk INR og hematuri (inkludert mikroskopisk hematuri) anbefales nøye overvåking, samt vurdering av nyrefunksjonen.

Andre forsiktighetsregler

Warfarin har en betydelig lengre halveringstid hos personer med mutasjon i genet for CYP2C9 eller VKORC1, enzymer som metaboliserer (S)-warfarin. Disse personene krever derfor kun en lav dose initialt, og som vedlikeholdsdose kan mindre enn 1 tablett (2,5 mg) daglig være tilstrekkelig.

Endrede matvaner, som resulterer i veldig høyt eller veldig lavt inntak av K-vitamin, kan medføre forandret behandlingseffekt av Marevan. Eksempler på dette er overgang til kun vegetarisk kost, ekstrem slanking, psykiatriske lidelser med endret matinntak, oppkast, diaré sykdom, steatoré eller malabsorpsjon av annen årsak. Det bør tilstrebes et stabilt inntak av matvarer som inneholder vitamin K.

Det er risiko for utvikling av hudnekrose hos pasienter med protein C-mangel og det kan også være risiko hos pasienter med protein S-mangel. Ved initiering av Marevan hos disse pasientene må ikke dosen overskride 5 mg, selv om heparin gis.

Kalsifylaksi er et sjeldent syndrom med vaskulær kalsifisering og kutan nekrose, forbundet med høy dødelighet. Tilstanden er hovedsakelig sett hos pasienter med nyresykdom i siste stadium (ERSD) med behov for dialyse, eller hos pasienter med kjente risikofaktorer som protein C- eller S-mangel, hyperfosfatemi, hyperkalsemi eller hypoalbuminemi. Sjeldne tilfeller av kalsifylaksi er blitt rapportert hos pasienter som bruker warfarin, også hos pasienter uten nyresykdom. Hvis diagnosen kalsifylaksi stilles, bør egnet behandling startes opp, og seponering av warfarin bør vurderes.

Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg), og er så godt som «natriumfritt».

4.5 Interaksjon med legemidler og andre former for interaksjon

Warfarin har et smalt terapeutisk vindu og en rekke medikamenter gir interaksjon med perorale antikoagulantia. Pasientene bør derfor advares mot å starte med eller endre annen medikasjon uten etter samråd med behandlende lege, dette gjelder også reseptfrie legemidler, naturmidler og vitaminer over anbefalt daglig dose.

Blant de viktigste interaksjoner er:

- Bredspektrede antibiotika
- Salisylater og andre NSAID
- Klofibrater
- Preparater av fenylobutazongruppen
- Barbiturater
- Fenytoin
- Perorale antidiabetika

Forhold som gir økt effekt av antikoagulantia

Blødningsrisikoen ved (oral) antikoagulasjonsbehandling øker i vesentlig grad når warfarin kombineres med ikke-steroide antiinflammatoriske midler:

- Acetylsalisylsyre
- Diflunisal
- Ibuprofen
- Indometacin
- Ketoprofen
- Naproksen
- Piroksikam
- Sulindak

Dette skyldes dels egeneffekter på blodkoagulasjonsmekanismen, dels farmakokinetiske effekter på warfarin (borttrengning fra plasmaproteiner, metabolismeinhibisjon). I tillegg kommer varierende grad av hemmende virkning på blodplatenes hemostasefunksjon.

Blødningsrisikoen øker også i vesentlig grad når warfarin kombineres med:

- Andre platehemmere som dipyridamol samt valproinsyre. Slike kombinasjoner bør vanligvis unngås.
- Midler med særlig uttalt enzymhemmende effekt, f.eks. cimetidin og kloramfenikol. Økt blødningsrisiko kan manifestere seg etter få dager. Cimetidin kan i så fall erstattes med f.eks. ranitidin eller famotidin, mens antikoagulasjonsbehandling kanskje bør seponeres forbigående hvis kloramfenikol er nødvendig.

Blødningsrisikoen kan også øke når warfarin kombineres med:

- Midler som reduserer den normale tilgangen på koagulasjonsfaktorer
- Midler som gir varierende grad av moderat enzymhemning i lever, f.eks. antiinfektiva

Antikoagulasjonsstrategien ved slike kombinasjoner vil avhenge av hvor hyppig kontroller kan foretas. Dersom løpende kontroll (hver/hver annen dag) er mulig, kan man ved start av tilleggsbehandling vurdere å justere warfarindosen opp eller ned, f.eks. med 25 %. Hvis kontrollmulighetene er begrenset, bør forbigående seponering av warfarin vurderes.

Alkoholinntak bør begrenses til et minimum, f.eks. 2 flasker øl eller 1-2 glass vin. Ved større inntak øker risikoen for hypoprotrombinemi og blødning. Teoretisk kan forholdet være omvendt i alkoholfrie perioder.

Økninger i INR har blitt rapportert hos pasienter som tar glukosamin og orale vitamin K-antagonister. Pasienter som behandles med orale vitamin K-antagonister bør derfor følges nøye opp ved start og seponering av behandling med glukosamin.

Forhold som gir redusert effekt av antikoagulantia

Diuretika kan ved uttalt hypovolemisk effekt medføre konsentrering av koagulasjonsfaktorene og dermed redusere effekten av antikoagulantia. Dette er vist bl.a. for klortalidon.

For alle andre midler som ellers står på listen må terapikontrollen skjerpes ved oppstart og seponering, kanskje over en 2-3 ukers periode. Dette gjelder legemidler som induserer leverenzymen og derved reduserer antikoagulasjonseffekten, som for eks.:

- Barbiturater
- Fenytoin
- Karbamazepin

Effekten av warfarin kan bli redusert ved samtidig bruk av urtepreparatet johannesurt (*Hypericum perforatum*). Dette skyldes at johannesurt induserer enzymer som metaboliserer legemidler.

Urtepreparater som inneholder johannesurt bør derfor ikke kombineres med Marevan.

Enzyminduksjonen kan vare i minst 2 uker etter at behandlingen med johannesurt er stanset. Hvis en pasient allerede bruker johannesurt bør INR kontrolleres og behandlingen med johannesurt avsluttes. Nøye kontroll er nødvendig fordi INR kan stige når johannesurtbehandlingen avsluttes. Justering av warfarindosen kan være påkrevet.

Mat med høyt innhold av K-vitamin (f.eks. kål, brokkoli og spinat) antas å antagonisere warfarins effekt. Avokado antas å øke metabolismen eller redusere absorpsjon av warfarin (se pkt. 4.4).

Farmakodynamiske og/eller farmakokinetiske interaksjoner

Legemidler kan interagere med warfarin via farmakodynamiske og/eller farmakokinetiske mekanismer.

Kinetiske interaksjoner:

Warfarin metaboliseres av leverenzymen (se pkt. 5.2).

Warfarin har høy proteinbindingsgrad og interaksjon pga. fortrenningsmekanismer kan forekomme.

De viktigste interaksjonene er oppsummert nedenfor:

LEGEMIDLER SOM NEDSETTER EFFEKTEN AV WARFARIN (reduserer INR)

Hjerte og kretsløp

- **Bosentan.** Antatt mekanisme: Bosentan øker metabolismen av warfarin, induksjon av CYP3A4 og CYP2C9

- **Kolestyramin.** Antatt mekanisme: nedsatt absorpsjon av warfarin, påvirker enterohepatisk resirkulasjon

Dermatologiske midler

- **Griseofulvin.** Antatt mekanisme: ukjent

Antiinfektiva

- **Dikloksacillin.** Antatt mekanisme: hepatisk mikrosomal enzyminduksjon
- **Rifampicin.** Antatt mekanisme: økt warfarinmetabolisme
- **Ritonavir.** Antatt mekanisme: endret warfarinmetabolisme

Sentralnervesystemet

- **Barbiturater (som fenobarbital).** Antatt mekanisme: økt warfarinmetabolisme
- **Antiepileptika: karbamazepin, fenytoin.** Antatt mekanisme: økt warfarinmetabolisme. (Initialt i noen tilfeller økt konsentrasjon av warfarin med økt INR. Senere i alle tilfeller nedsatt konsentrasjon av warfarin, redusert INR. I noen tilfeller økt konsentrasjonen av fenytoin.)

Muskler og skjelett

- **Fenazon.** Antatt mekanisme: Nedsatt konsentrasjon av warfarin. Fenazon induserer metabolismen av warfarin

Cytostatika

- **Aminoglutetimid.** Antatt mekanisme: økt warfarinmetabolisme
- **Azatioprin.** Antatt mekanisme: nedsatt absorpsjon av warfarin, økt warfarinmetabolisme

Naturlegemidler

- **Johannesurt.** Antatt mekanisme: johannesurt induserer CYP3A4 som delvis metaboliserer (R)-warfarin

Kosttilskudd

- **Koenzym Q10.** Antatt mekanisme: Mulig nedsatt effekt av warfarin. Koenzym Q10 har en molekylstruktur som ligner vitamin K.. Det er sett tilfeller av påvirket INR hos enkeltpasienter, men en klinisk studie viste ingen signifikant effekt.

LEGEMIDLER SOM ØKER EFFEKTEN AV WARFARIN (øker INR)

Gastrointestinale organer og metabolisme

- **Cimetidin.** Antatt mekanisme: nedsatt warfarinmetabolisme

Hjerte og kretsløp

- **Amiodaron.** Antatt mekanisme: nedsatt warfarinmetabolisme innen en uke etter samtidig inntak og effekten kan vare 1-3 måneder etter at amiodaron er seponert
- **Etakrynsyre.** Antatt mekanisme: ukjent
- **Fluvastatin.** Antatt mekanisme: ukjent
- **Gemfibrozil.** Antatt mekanisme: nedsatt warfarinmetabolisme; fortrengning av warfarin fra proteinbindingsstedene
- **Propafenon.** Antatt mekanisme: nedsatt warfarin clearance
- **Kinidin.** Antatt mekanisme: nedsatt koagulasjonsfaktorsyntese
- **Simvastatin.** Antatt mekanisme: konkurranse om CYP3A4-mediert metabolisme

Dermatologiske midler

- **Mikonazol.** Antatt mekanisme: nedsatt warfarinclearance og økt fri fraksjon i plasma; inhibisjon av CYP-mediert metabolisme av warfarin

Urogenitalsystem og kjønns hormoner

- **Danazol.** Antatt mekanisme: hemming av warfarinmetabolisme og/eller direkte effekt på koagulasjon og fibrinolytisk system
- **Testosteron.**

Antatt mekanisme: ukjent

Hormoner til systemisk bruk

- **Tyreoidpreparater.** Antatt mekanisme: økt metabolisme av vitamin K-avhengige koagulasjonsfaktorer

Antiinfektiva

- **Penicilliner: Kloksacillin.** Antatt mekanisme: ukjent
- **Kinoloner: ciprofloksacin, norfloksacin.** Antatt mekanisme: ukjent
- **Makrolider: azitromycin, klaritromycin, erytromycin.** Antatt mekanisme: nedsatt warfarinmetabolisme
- **Antimykotika: flukonazol, itrakonazol, ketokonazol, metronidazol, vorikonazol.** Antatt mekanisme: nedsatt warfarinmetabolisme
- **Kloramfenikol.** Antatt mekanisme: nedsatt warfarinmetabolisme
- **Sulfametoksazol.** Antatt mekanisme: hemming av warfarinmetabolisme, fortregning av warfarin fra proteinbindingsstedene

Muskler og skjelett

- **Acetylsalisylsyre.** Antatt mekanisme: fortregning av warfarin fra plasmaalbumin, hemming av warfarinmetabolisme, direkte hemmende effekt på protrombin, mageerosjon
- **NSAIDs.** Antatt mekanisme: konkurranse om metabolisme via CYP2C9-enzymet
- **Paracetamol.** Antatt mekanisme: hemming av warfarinmetabolisme eller påvirkning på produksjon av koagulasjonsfaktorer. Denne effekten vil sannsynligvis ikke oppstå ved tilfeldig bruk under 2 g paracetamol pr. dag.
- **Fenylbutazon.** Antatt mekanisme: nedsatt warfarinmetabolisme, fortregning av warfarin fra proteinbindingsstedene

Sentralnervesystemet

- **Antiepileptika: Fosfentyoin, fentyoin.** Antatt mekanisme: fortregning av warfarin fra proteinbindingsstedene, nedsatt warfarinmetabolisme (Initialt i noen tilfeller økt konsentrasjon av warfarin med økt INR. Senere i alle tilfeller nedsatt konsentrasjon av warfarin, redusert INR. I noen tilfeller økt konsentrasjon av fentyoin)
- **Fluoksetin.** Antatt mekanisme: hemming av warfarinmetabolisme. Fluoksetin antas å hemme CYP2C9 som er det enzymet som metaboliserer den mer potente isomeren (S)-warfarin. I tillegg bindes både fluoksetin og warfarin godt til albumin og mulighet for fortregning av begge fra proteinbindingsstedene er til stede
- **Fluvoksamin.** Antatt mekanisme: fluvoksamin hemmer CYP2C9
- **Paroksetin.** Antatt mekanisme: ukjent
- **Sertralin.** Antatt mekanisme: ukjent
- **Tramadol.** Antatt mekanisme: ukjent

Cytostatika

- **Fluorouracil, kapecitabin.** Antatt mekanisme: nedsatt syntese av CYP2C9-enzymet som

- metaboliserer warfarin
- **Ifosamid.** Antatt mekanisme: ukjent
- **Tamoksifen.** Antatt mekanisme: ukjent
- **Leflunomid.** Antatt mekanisme: hemming av CYP2C9-mediert metabolisme av warfarin

Respirasjonsorganer

- **Noskapin.** Økt effekt av warfarin ved samtidig behandling med noskapin er rapportert. Pasienter som behandles med warfarin bør derfor være under kontroll ved oppstart og avslutning av noskapinbehandling.

Glukokortikoider

- **Prednisolon.** Antatt mekanisme: nedsatt warfarinmetabolisme. Gjelder trolig kun ved systemisk bruk av høye doser glukokortikoider

Behandling av stoffmisbruk

- **Disulfiram.** Antatt mekanisme: nedsatt warfarinmetabolisme

Kosttilskudd

- **Vitamin E.** Antatt mekanisme: ukjent

Mat

- **Tranebær.** Antatt mekanisme: hemming av CYP2C9-mediert metabolisme. Inntak av små mengder tranebær er trolig uproblematisk

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Warfarin passerer raskt placenta. Marevan skal ikke brukes under graviditet, hvis ikke den kliniske tilstanden til kvinnen gjør behandling med warfarin strengt nødvendig. Marevan er kontraindisert under første trimester og de 4 siste ukene av graviditeten.

Warfarin kan under hele svangerskapet forårsake alvorlige misdannelser, samt blødninger hos fosteret og fosterdød. Bruk av warfarin under graviditet kan resultere i føtalt warfarinsyndrom, et chondrodysplasia punctatalignende syndrom, karakterisert av nasal hypoplasi, stippet brusk ved røntgenundersøkelse (særlig i ryggstøylene og lange rørknokler), små fingre og hender, optisk atrofi, katarakt som fører til delvis eller fullstendig blindhet, veksthemning, mental retardasjon og mikroencefali.

Hvis antikoagulasjonsbehandling er indisert under svangerskap, skal heparin eller lavmolekylært heparin om mulig anvendes.

Kvinner som kan bli gravide må bruke sikker prevensjon under behandling.

Amming

Warfarin blir skilt ut i morsmelk hos mennesker, men ved terapeutiske doser av Marevan er det ikke forventet noen effekt på nyfødte/spedbarn som ammes. Marevan kan benyttes ved amming.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Marevan har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Antikoagulasjon er warfarins ønskede effekt ved terapeutisk bruk. Bivirkninger i form av blødninger er imidlertid hyppig rapportert. Eksempler på blødningskomplikasjoner er neseblødning, hemoptyse, hematuri, blødning fra tannkjøttet, blåmerker, vaginalblødning, subkonjunktival blødning, rektal og gastrointestinal blødning, cerebral blødning, forlenget og mer omfattende blødning etter kirurgiske inngrep eller traumer. Blødninger fra organer kan forekomme og kan være alvorlige. Blødninger som har ført til død, sykehusinnleggelse eller transfusjon er rapportert hos pasienter på langtidsbehandling med warfarin.

Uavhengige risikofaktorer for alvorlig blødning under warfarinbehandling er: pasientens alder, antikoagulasjonsbehandlingens intensitet, tidligere slag, tidligere gastrointestinal blødning, komorbide tilstander og atrieflimmer. Pasienter som har variant polymorfisme for CYP2C eller VKORC1 (se pkt. 5.2) kan ha forhøyet risiko for økt antikoagulerende effekt og blødningshendelser. Hemoglobinnivå og INR må følges nøye.

Oversikt over frekvenser:

Svært vanlige ($\geq 1/10$)
Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)
Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$)
Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$)
Svært sjeldne ($< 1/10\ 000$)
Ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)

Infeksiøse og parasittære sykdommer

Ikke kjent: Feber

Sykdommer i blod og lymfatiske organer

Svært vanlige: Blødninger fra forskjellige organer
Vanlige: Økt warfarinfølsomhet etter langtidsbehandling
Mindre vanlige: Anemi (sekundært til blødninger)

Sykdommer i immunsystemet

Svært sjeldne: Hypersensitivitet.

Gastrointestinale sykdommer

Mindre vanlige: Brekninger, magesmerter (sekundært til blødninger), kvalme, diaré
Ikke kjent: Melena, hematemese, pankreatitt

Sykdommer i lever og galleveier

Sjeldne: Forhøyede leverenzymer, gulsott

Karsykdommer:

Ikke kjent: Blå tå syndrom

Hud- og underhudssykdommer

Sjeldne: Vaskulitt, nekrose, håravfall, utslett, urticaria, kløe
Ikke kjent: Kalsifylaksi, erytematøse og hovne hudområder som fører til ekkymose, infarkt og hudnekrose

Sykdommer i nyre og urinveier

Ikke kjent: Antikoagulantrelatert nefropati (se pkt. 4.4)

Undersøkelser

Ikke kjent: Fall i hematokrit uten kjent årsak, redusert hemoglobin

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet hos Statens legemiddelverk. Nettside: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Symptomer

Den primære effekten av overdosering med warfarin er økt INR og etterfølgende risiko for blødning. Begynnelsen på økt INR korrelerer med halveringstiden til faktor VII. Det oppstår vanligvis innen 24 timer og når sitt maksimum 36-72 timer.

Klinisk manifestasjon begynner noen få dager eller uker etter inntak og inkluderer neseblødning, blødning fra tannkjøtt, blekhet, hematomer rundt ledd og på rumpeballene og blod i urin og feces. Andre symptomer kan inkludere ryggsmarter, blødende lepper, slimhinneblødninger, magesmerter, oppkast og petekkialt utslett. Senere, paralyse på grunn av cerebral blødning, og til slutt kan hemoragisk sjokk og død forekomme.

Behandling

Det optimale behandlingsnivået bør ligge på dokumenterte intervaller. En viss grad av mindre blødninger bør tolereres, som hematuri, blødninger fra tannkjøtt osv. Ved lettere blødninger er det vanligvis tilstrekkelig å redusere evt. seponere dosen. Aktivt kull kan vurderes hos pasienter innen én time etter inntak. *Antidot*: Ved større blødninger gis langsam i.v. injeksjon av fytomenadion (vitamin K₁). Ved alvorlige blødninger gis samtidig faktorkonsentrat. Tilførsel av vitamin K₁ har effekt på INR i løpet av 4-6 timer. Blodtransfusjon av røde blodlegemer er aktuelt for å erstatte blodtapet, men ikke for å stanse blødning. Langtidsobservasjoner er nødvendig på grunn av warfarins lange halveringstid (20-60 timer).

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antitrombotiske midler, ATC-kode: B01A A03.

Virkningsmekanisme:

Warfarin blokkerer syntesen av vitamin K-avhengige koagulasjonsfaktorer i leveren som faktorene II, VII, IX og X. Koagulasjonsfaktorer dannes ved karboksylering av deres prekursorprotein i en prosess hvor vitamin K oksideres til vitamin K 2,3-epoksid. Perorale antikoagulantia hemmer reduksjonen av epoksid tilbake til vitamin K. Den resulterende akkumuleringen av epoksid fører til mindre vitamin K og redusert produksjon av aktive koagulasjonsfaktorer. Blodets konsentrasjon av disse komponenter nedsettes og koagulasjonen hemmes.

Full behandlingseffekt nås først etter 4-8 dager. Effekten vedvarer 4-5 dager etter avsluttet behandling. (S)-warfarin har ca. 2-5 ganger høyere antikoagulasjonsaktivitet enn (R)-enantiomeren.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon: Absorberes nesten fullstendig fra gastrointestinaltraktus.

Distribusjon: Proteinbinding 97-99 %.

Terapeutisk serumkonsentrasjon: 1-5 µg/ml (0,003 - 0,015 mmol/liter).

Biotransformasjon: Warfarin er gitt som racemat. S-formen er mer potent enn (R)-formen.

Metabolittene som dannes i lever er inaktive eller lite aktive. Reabsorberes fra galle. (S)-warfarin metaboliseres hovedsakelig av CYP2C9 og (R)-warfarin av CYP1A og CYP 3A4. S-formene metaboliseres raskest. Pasienter med varianter av CYP2C9 (blant annet CYP2C9*2 og CYP2C9*3) kan ha forhøyet risiko for økt antikoagulerende effekt og blødninger.

Eliminasjon: Metabolittene reabsorberes og utskilles via urin. Racemisk warfarin har en halveringstid på ca. 40 timer (20-60 timer). Halveringstiden for (R)-formen er 37-89 timer og 21-43 timer for (S)-formen. Warfarin skilles ut i morsmelk i en inaktivert form. Etter avsluttet warfarinbehandling normaliseres protrombinnivåene etter ca. 4-5 dager.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Økt frekvens av teratogene effekter, føtal død og blødninger er observert i avkom av rotter behandlet med warfarin i doser 1-500 ganger human dose under graviditet.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Indigotin (E 132), laktosemonohydrat, maisstivelse, povidon, kalsiumhydrogenfosfatdihydrat, magnesiumstearat.

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

5 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Plastboks av polypropylen/polyetylen inneholdende 100 tabletter.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSE

Orifarm Healthcare A/S
Energivej 15
5260 Odense S
Danmark

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER

MTnr 4456

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 4. oktober 1962

Dato for siste fornyelse: 4. oktober 2007

10. OPPDATERINGSDATO

30.12.2021