

1. LEGEMIDLETS NAVN

Warfarin Orion 2,5 mg tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tablett inneholder 2,5 mg warfarinnatrium.

Hjelpestoff med kjent effekt: 1 tablett inneholder 51,4 mg laktose.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett

Hvit til off-white, rund bikonveks, udrasjert tablett, 7 mm i diameter og med delestrek på begge sider.

Tabletten kan deles i to like doser.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

- Behandling og forebygging av dyp venetrombose og lungeemboli
- Forebygging av komplikasjoner ved tromboemboli etter et stort transmuralt myokardinfarkt
- Forebygging av komplikasjoner ved tromboemboli hos visse pasienter med atrieflimmer eller hjerteklaffprotese

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Warfarin Orion absorberes raskt og fullstendig. Den samme dosen kan derfor administreres oralt, parenteralt eller intravenøst.

Initialdose: Dag 1 og 2: 3(2-4) Warfarin Orion 2,5 mg tabletter (7,5 mg (5-10 mg)), avhengig av pasientens vekt, alder og generelle helsetilstand, etc. Dag 3: Preliminær vedlikeholdsdose, basert på effekten av initialdosen på koagulasjonsaktiviteten (International Normalized Ratio, INR-verdi) på dag 3.

Hos pasienter som ikke har behov for rask behandlingseffekt, f.eks. ved ingen samtidig behandling med heparin eller lavmolekylært heparin, er det mulig å starte behandling med estimert vedlikeholdsdose og deretter sjekke INR først på dag 3-4. Dette kan bidra til å unngå mulig hyperkoagulasjon, som kan opptre i løpet av justeringsfasen på grunn av ubalanse mellom pro- og antikoagulasjonsfaktorer.

Vedlikeholdsdose: Vedlikeholdsdosen er vanligvis 1-4 tabletter (2,5-10 mg) daglig, men det er store individuelle forskjeller (doser kan variere fra mindre enn en ½ tablett til 10 tabletter hos noen pasienter).

Den totale daglige dosen bør administreres én gang daglig til samme tid hver dag. Dosettesker kan være nyttig. Effektiv forebygging av trombose oppnås vanligvis først etter 5 dagers behandling, gitt at INR har nådd anbefalt terapeutisk nivå.

Administrering av antikoagulerende behandling

Sensitivitet for Warfarin Orion varierer fra person til person og til og med hos den samme pasienten. Behandlingsintensiteten bør derfor kontrolleres regelmessig. Dette gjøres ved å måle protrombinkompleksnivåer (PT) i blodprøver, og verdien angis som INR (International Normalized Ratio), med normalverdi på 1,0. Sensitivitet for Warfarin Orion øker med alder og lav kroppsvekt. Noen pasienter kan ha økt sensitivitet på grunn av ervervede årsaker, slik som uttalt hjertefeil eller nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.3 og 5.2) eller samtidig behandling med andre legemidler (se pkt. 4.5).

INR-verdier kontrolleres hver dag eller annenhver dag i løpet av den første uka, deretter én eller to ganger i uken 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.

Terapeutiske nivåer av INR

Hos pasienter med venetrombose, lungeemboli, atrieflimmer, sekundærprofylakse etter et hjerteinfarkt i kombinasjon med acetylsalisylsyre, og hos pasienter med en mekanisk aortaklaffprotese av eldre modell, er anbefalt målverdi for INR 2,5 ($\pm$ 0,5).

Hos pasienter med mekanisk mitralklaffprotese eller en dobbelklaffprotese, hos pasienter hvor normal behandlingsintensitet er utilstrekkelig og etter hjerteinfarkt, kan høyere intensitet, tilsvarende en målverdi for INR på 3,0 ($\pm$ 0,5) anbefales.

De terapeutiske områdene nevnt over gir kun en generell oversikt, og behandling bør modifiseres i henhold til tilstanden som skal behandles, graden av relative kontraindikasjoner, lokale retningslinjer for behandling og pasientens evne til å samarbeide.

Kombinasjon med heparin

I akutte tilfeller anbefales det at Warfarin Orion kombineres med heparin eller lavmolekylært heparin for å sikre rask antikoagulerende effekt. INR skal være terapeutisk i minimum 2 dager før seponering av heparin, ufraksjonert heparin eller heparin med lav molekylvekt.

Et pasientkort, pasientinformasjon og en Warfarin Orion merkelapp kan fås ved henvendelse til Orion Pharma.

Pediatrisk populasjon

Data fra kontrollerte kliniske studier er svært begrenset. Initialdose er 0,1-0,2 mg/kg per dag for barn med normal leverfunksjon, som deretter justeres basert på INR-verdier. Vedlikeholdsdosen er avhengig av alder og reduseres med økende alder fra <1 år til 11-18 år.

Behandling med Warfarin Orion anbefales ikke til nyfødte på grunn av risiko for samtidig mangel på vitamin K. Det finnes ikke noe definitivt terapeutisk INR-område for yngre barn. I klinisk praksis har de terapeutiske verdiene for voksne blitt brukt, med en målverdi for INR på 2,5 ($\pm$ 0,5). Behandling av barn, spesielt små barn, krever spesialistkunnskap.

Eldre

Eldre pasienter krever lavere doser enn yngre voksne. Initialdosen bør være 2 (1-3) Warfarin Orion 2,5 mg tabletter (5 mg (2,5-7,5 mg)), som deretter justeres i henhold til INR-verdier. Warfarins farmakokinetikk er upåvirket av alder. Det reduserte dosebehovet skyldes farmakodynamiske endringer.

Nedsatt nyrefunksjon: Pasienter med nedsatt nyrefunksjon, avhengig av komorbiditet, kan ha behov for lavere eller høyere dose med Warfarin Orion (se pkt. 4.4 og 5.2).

Nedsatt leverfunksjon: Pasienter med nedsatt leverfunksjon kan ha behov for lavere dose med Warfarin Orion. Nedsatt leverfunksjon kan forsterke effekten av warfarin ved å hemme syntesen av koagulasjonsfaktorer og redusere metabolismen av warfarin (se pkt. 4.3 og 4.4).

Pasienter med genetisk unormale enzymtyper

Vesentlige avvik i INR-respons kan skyldes genetiske faktorer, spesielt genetisk reduksjon av aktiviteten til CYP2C9-enzymet og økt mottakelighet for VKOR (det farmakologiske målet til warfarin) for hemming av warfarin.

Pasienter med allelene CYP2C9*2 eller CYP2C9*3 har redusert warfarin-metabolisme og kan derfor trenge lavere start- og vedlikeholdsdoser (se pkt. 4.4, 4.8, 5.1 og 5.2). En metaanalyse viste at den daglige gjennomsnittsdosen med warfarin var 20 % lavere hos pasienter med et CYP2C9-allel og 34 % lavere hos de med et CYP2C9*3-allel. Pasienter med to av disse genene (homozygoter) trengte en dosereduksjon på henholdsvis 36 % og 78 %. Det kan også ta lengre tid å oppnå steady-state for warfarin og terapeutisk effekt.

Genetiske forskjeller i *VKORC1*-genet som koder for enzymet vitamin K-epoksid reduktase, warfarins målsubstans, har vist seg å ha innvirkning på dosen som kreves ved å øke følsomheten for warfarin. I studier er det rapportert en faktor på ca. to for forskjellen mellom den høyeste og laveste gjennomsnittsdosen for forskjellige haplotype-grupper. Kauasiere fordeler seg relativt jevnt mellom gruppene, mens asiater for det meste har gener som krever en redusert dose. Genotyping kan vurderes ved behandling av særlig sensitive pasienter hvor det er spesielt viktig å unngå en kraftig antikoagulerende effekt.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Første trimester og de siste fire ukene av graviditeten (se også pkt. 4.6).

Warfarin er kontraindisert hos pasienter med økt blødningsrisiko:

- blødningstendens (von Willebrands sykdom, hemofili, trombocytopeni og blodplateforstyrrelser)
- alvorlig nedsatt leverfunksjon og levercirrhose
- ubehandlet eller ukontrollert hypertensjon
- nylig intrakranial blødning. Tilstander predisponerende for intrakranial blødning, f.eks. aneurisme i cerebrale arterier
- tendens til hyppige fall på grunn av nevrologiske eller andre helserelaterte tilstander
- kirurgiske inngrep i sentralnervesystemet eller øyet
- tilstander predisponerende for gastrointestinal blødning eller blødning i urinveiene, f.eks. tidligere gastrointestinale blødningskomplikasjoner, divertikulitt eller maligniteter
- infeksjøs endokarditt (se også pkt. 4.4) eller perikardeffusjon
- demens, psykoser, alkoholisme og andre tilstander hvor oppfølging kan være vanskelig og hvor antikoagulerende behandling ikke kan administreres sikkert.
- i kombinasjon med prikkperikum (*Johannesurt/Hypericum perforatum*)
- annen oral antikoagulasjonsbehandling, bortsett fra under endringer i antikoagulasjonsbehandling, som bytte til eller fra oral antikoagulasjonsbehandling som ikke er vitamin K-antagonist (se pkt. 4.5).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Dersom rask antitrombotisk effekt er nødvendig, må heparinbehandling initieres først. Deretter fortsettes heparinbehandling sammen med den igangsatte warfarinbehandlingen i minst 5-7 dager inntil INR har vært stabil på ønsket nivå (se pkt. 4.2) i minst 2 dager.

Interaksjoner

Det er stor risiko for interaksjoner når warfarin brukes samtidig med andre legemidler. En intensivt overvåkning av den terapeutiske responsen av warfarin anbefales derfor ved igangsetting eller seponering av annen samtidig legemiddelbehandling (se pkt. 4.5).

Genetiske variasjoner

Eliminasjon av warfarin er langsommere hos pasienter med visse mutasjoner i genet for CYP2C9-enzymet som metaboliserer (S)-warfarin. Disse pasientene trenger kun en lav vedlikeholdsdose og har risiko for kraftig blødning dersom det gis en høy startdose. Det vil i tillegg ta lengre tid å oppnå det nye nivået for effekt etter dosejustering. Pasienter med genetiske varianter av VKOR-enzymet kan også trenge lavere doser på grunn av økt sensitivitet for warfarin (se pkt. 4.2, 5.1 og 5.2).

Resistens

Resistens mot warfarin er et svært sjeldent fenomen. Kun noen få enkeltrapporter er blitt publisert. Disse pasientene trenger 5-20 ganger normal warfarindose for å oppnå terapeutisk respons. Dersom pasienten responderer dårlig på warfarinbehandling, bør andre mer sannsynlige årsaker utelukkes: pasientens manglende evne til å følge opp behandlingen, interaksjon med andre legemidler eller matinntak, og også laboratoriefeil.

Kumarinnekrose

For å unngå kumarinnekrose (se pkt. 4.8) må pasienter med arvelig mangel på antitrombotisk protein C eller S først behandles med heparin. Ved samtidig initiering av warfarin må metningsdosen ikke overskride 5 mg. Heparinbehandling må pågå i 5-7 dager som beskrevet ovenfor.

Eldre pasienter

Spesiell forsiktighet må utvises ved behandling av eldre pasienter. Pasientens evne til å følge opp behandling og evne til å følge strenge regler for dosering må sikres. Metabolisme av warfarin i lever samt syntese av koagulasjonsfaktorer er redusert hos eldre. Dette kan føre til økt warfarineffekt. Behandling må initieres med forsiktighet (se pkt. 4.2).

Kirurgiske inngrep

Tanntrekking kan vanligvis utføres ved INR 2-2,2. Når det gjelder andre kirurgiske inngrep, må forsiktighet utvises og INR justeres til et nivå som er egnet for inngrepet.

Kosthold

Drastiske endringer i kostholdet bør unngås siden mengde vitamin K i maten kan påvirke warfarinbehandlingen. Tilstander som kan påvirke behandlingen er overgang til vegetarkost, ekstrem slanking, depresjon, oppkast, diaré, steatoré, eller feilernæring av andre årsaker.

Blødning

Dersom blødning forekommer under warfarinbehandling, uavhengig av INR-nivå, bør lokale årsaker mistenkes. Blødning fra gastrointestinalkanalen kan være forårsaket av magesår eller tumor og blødning fra urinveiene kan være forårsaket av tumor eller infeksjon.

Spesielle sykdommer

Hypertyreose, feber og ukompensert hjertesvikt kan forsterke warfarineffekten. Ved hypotyreose kan warfarineffekten bli redusert. Ved moderat nedsatt leverfunksjon er effekten av warfarin forsterket. Ved nedsatt nyrefunksjon og nefrotisk syndrom er den frie fraksjonen av warfarin i plasma forhøyet, som avhengig av pasientens komorbiditet, kan føre til enten forhøyet eller redusert warfarineffekt. Den kliniske situasjonen til pasienten og INR-verdier må overvåkes nøye ved alle disse tilstandene.

På grunn av lokale eller regionale behandlingsanbefalinger og ulike bioanalytiske metoder, kan terapeutisk INR variere.

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.

Kalsifylaksi

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 (ESRD) 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.

Hjelpestoffer

Tablettene inneholder laktose (se pkt. 2). Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktosemalabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

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

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Warfarin har et smalt terapeutisk vindu og forsiktighet skal utøves ved all samtidig behandling. Ved oppstart av samtidig behandling med andre legemidler, må produktinformasjonen til de aktuelle legemidlene konsulteres for veiledning vedrørende dosejustering av warfarin og terapeutisk monitorering. Dersom ingen informasjon er angitt, skal muligheten for interaksjon vurderes. Hyppigere monitorering skal vurderes ved enhver tvil om graden av interaksjon, når ny behandling påbegynnes.

Warfarin er en blanding av enantiomerer. (R)-warfarin metaboliseres hovedsakelig av CYP1A2 og CYP3A4. (S)-warfarin metaboliseres hovedsakelig av CYP2C9.

Legemidler som konkurrerer som substrater for disse cytokromene eller hemmer deres aktivitet kan øke plasmakonsentrasjonen av warfarin og INR, og potensielt øke risikoen for blødning. Når disse legemidlene administreres samtidig, kan det være nødvendig å redusere warfarindosen og øke overvåkningsintensiteten.

I motsatt fall vil legemidler som induserer disse metabolismeveiene redusere plasmakonsentrasjonen av warfarin og INR, og potensielt føre til redusert effekt. Ved samtidig bruk av disse legemidlene, kan det være nødvendig å øke warfarindosen og øke overvåkningsintensiteten.

Følgende tabell er til en viss grad veiledende vedrørende andre legemidlers forventede virkning på warfarin.

Interagerende legemiddel	Virkning ved initiering	Virkning ved seponering*
Indusere av CYP1A2, CYP2C9 eller CYP3A4	Redusert plasmakonsentrasjon av warfarin med risiko for subterapeutisk effekt.	Økt plasmakonsentrasjon av warfarin med risiko for supratherapeutisk effekt.
Hemmere (substrater) av CYP1A2, CYP2C9 eller CYP3A4	Økt plasmakonsentrasjon av warfarin med risiko for supratherapeutisk effekt.	Redusert plasmakonsentrasjon av warfarin med risiko for subterapeutisk effekt.

*For stoffer som virker som indusere kan virkningen vedvare i flere uker etter seponering.

Absorpsjon eller enterohepatisk resirkulasjon av warfarin kan påvirkes av visse legemidler f.eks. kolestyramin. Induksjon (f.eks. antiepileptika eller tuberkulosemidler) eller hemming (f.eks. amiodaron eller metronidazol) av warfarins levermetabolisme kan forekomme. Opphør av induksjon eller hemming må også tas i betraktning.

Warfarin kan fortrenses fra plasmaproteinbindinger, noe som øker den frie fraksjonen, og med mindre pasienten har leversvikt, vil metabolismen og eliminasjonen av warfarin økes og dermed føre til redusert effekt.

Legemidler som påvirker blodplateaggregering (f.eks. acetylsalisylsyre, klopido­grel, tiklopidin, dipyridamol, tirofiban og de fleste ikke-steroid­e antiinflammatoriske legemidler) kan føre til en farmakodynamisk interaksjon og predisponere pasienten for alvorlige blødningskomplikasjoner. Penicillin i store doser har samme effekt på primær hemostase. Andre orale antikoagulasjonslegemidler, som direktevirkende perorale antikoagulantia, skal ikke brukes samtidig med warfarin, bortsett fra under spesifikke omstendigheter som bytte av antikoagulasjonsbehandling (se pkt. 4.3).

Anabole steroider, azapropazon, erytromycin, og visse cefalosporiner reduserer den vitamin K-avhengige syntesen av koagulasjonsfaktorene direkte, og forsterker effekten av warfarin. Tilstrekkelig inntak av vitamin K via kosten reduserer warfarineffekten. Redusert absorpsjon av vitamin K på grunn av f.eks. diaré, kan forsterke warfarineffekten. Pasienter med utilstrekkelig inntak av matvarer som inneholder vitamin K er avhengig av vitamin K₂ produsert av tarmbakterier. Hos disse pasientene kan flere antibiotika redusere syntesen av vitamin K₂ og føre til økt warfarineffekt. Høyt alkoholinntak med samtidig leversvikt forsterker warfarineffekten. Kinin i tonic kan også forsterke warfarineffekten.

Proteasehemmere (f.eks. ritonavir, lopinavir) kan endre konsentrasjonen av warfarin i blodet. Hyppig INR-måling anbefales når samtidig behandling initieres.

SNRI-antidepressiva (f.eks. venlafaksin, duloksetin) og SSRI-antidepressiva (f.eks. fluoksetin, sertralin) kan øke risikoen for blødning ved samtidig behandling med warfarin.

Tranebærjuice og andre tranebærprodukter kan forsterke effekten av warfarin og derfor bør samtidig bruk unngås.

Dersom pasienten har behov for midlertidig smertelindring under behandling med warfarin, anbefales paracetamol eller opioider.

Warfarin kan forsterke effekten av orale sulfonylurea-antidiabetika.

Følgende legemidler er rapportert å endre warfarineffekten (listen er ikke komplett):

Økt effekt:

Alle ikke-steroid­e antiinflammatoriske midler (NSAIDs) og antikoagulanter

Analgetika: Dekstropropoksyfen, paracetamol (effekten er tydelig etter 1-2 ukers kontinuerlig bruk), tramadol

Antiarytmika: Amiodaron, propafenon, kinidin

Antibakterielle midler: Amoksisillin, azitromycin, cefaleksin, cefamandol, cefmenoksim, cefmetazol, cefoperazon, cefuroksim, kloramfenikol, ciprofloksasin, klaritromycin, klindamycin, doksysylin, erytromycin, gatifloksasin, grepafloksasin, isoniazid, latamoksef, levofloksacin, metronidazol, moksifloksacin, nalidiksinsyre, norfloksacin, ofloksacin, roksitromycin, sulfafurazol, sulfametizol, sulfametoksazol-trimetoprim, sulfafenazol, tetracyklin.

Fungicider: Azol-fungicider (f.eks. flukonazol, itra­konazol, ketokonazol, og mikonazol (også oral gel))

Legemidler mot urinsyre­gikt: Allopurinol, sulfinpyrazon

Antineoplastiske og immunmodulerende midler: Cabecitabin, cyklofosamid, etoposid, fluorouracil, flutamid, ifosfamid, leflunomid, mesna, metotreksat, sulofenur, tamoksifen, tegafur, EGFR-hemmere (f.eks. gefitinib), trastuzumab

Kardiovaskulære legemidler: Digoksin, metolazon, propranolol

Gastrointestinale legemidler: Cimetidin, protonpumpehemmere (f.eks. omeprazol). Den kliniske relevansen av interaksjonen med protonpumpehemmere er ikke klarlagt.

Lipidmodifiserende legemidler: Bezafibrat, clofibrat, fenofibrat, fluvastatin, gemfibrozil, lovastatin, simvastatin

Vitaminer: Vitamin A, vitamin E

Andre: Karboksyrudin, kloralhydrat, kodein, disulfiram, etakrynsyre, fluvoksamin, influensavaksine, interferon alfa og beta, fenytoin, proguanil, kinin, anabole og androgene steroidhormoner, tyreoidhormoner, troglitazon, valproinsyre, zafirlukast

Det foreligger rapporter som indikerer at noskapiin og glukosamin med eller uten chondroitinsulfat kan øke INR hos pasienter som bruker warfarin.

Økt INR er rapportert hos pasienter som bruker glukosamin og orale vitamin K-antagonister. Pasienter som behandles med orale vitamin K-antagonister bør derfor overvåkes nøye ved oppstart eller avslutning av glukosaminbehandling.

Nedsatt effekt:

Antibakterielle legemidler: Kloksacillin, dikloksacillin, flukloksacillin, nafcillin, rifampicin

Antiepileptika: Karbamazepin, fenobarbital, primidon

Antineoplastiske og immunmodulerende midler: Azatioprin, ciklosporin, merkaptopurin, mitotan

Anxiolytiske sedativa, hypnotika og antipsykotika: Barbiturater, klordiazepoksid

Diuretika: Klortalidon, spironolakton

Vitaminer: Vitamin C

Andre: Aminoglutetimid, kolestyramin, disopyramid, griseofulvin, mesalazin, nevirapin, trazodon, aprepitant, fosaprepitant, bosentan

Naturlegemidler kan enten forsterke warfarineffekten, f.eks. ginkgo (*Ginkgo biloba*), hvitløk (*Allium sativum*), kinesisk kvann (*Angelica sinensis*, inneholder kumariner), papaya (*Carica papaya*) eller rødrotsalvie (*Salvia miltiorrhiza*, reduserer eliminasjonen av warfarin), eller redusere effekten, f.eks. ginseng (*Panax spp.*). Effekten av warfarin kan bli nedsatt ved samtidig bruk av prikkperikum (*Hypericum perforatum*). Dette på grunn av at prikkperikum induserer legemiddelmetaboliserende enzymer. Naturlegemidler som inneholder prikkperikum bør derfor ikke kombineres med warfarin. Den induserende effekten kan vedvare i opptil 2 uker etter seponering av behandling med prikkperikum. Dersom pasienten allerede bruker prikkperikum bør INR kontrolleres og prikkperikumbehandlingen seponeres. INR bør følges nøye siden den kan stige ved seponering av prikkperikum. Det kan være behov for å justere dosen av warfarin.

Inntak av vitamin K-holdige matvarer under behandling med warfarin bør være så stabilt som mulig. De mest rikholdige vitamin K kildene er grønne grønnsaker og blader, slik som amaranthusblader, avokado, brokkoli, rosenkål, kål, canolaolje, chayoteblader, gressløk, koriander, agurkskall (men ikke agurk uten skall), sikorisalat (endevie), grønnkål, kiwi, hodesalat, mintblader, sennepsblader,

olivenolje, persille, erter, pistasjenøtter, lilla sjøgress, spinatblader, vårløk, soyabønner, soyabønneolje, teblader (men ikke te), turnips eller brønnkarse.

Røyking kan øke warfarin clearance, og røykere kan ha behov for en noe høyere dose enn ikke-røykere. På en annen side kan røykeslutt forsterke warfarineffekten. Det er derfor nødvendig med nøye overvåking av INR når en kronisk røyker slutter å røyke.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Warfarin krysser placenta. Warfarin er kontraindisert i første trimester da teratogene effekter (føtalt warfarin-syndrom og misdannelser i sentralnervesystemet) er rapportert ved bruk tidlig i graviditeten. Føtalt warfarin-syndrom karakteriseres ved nasal hypoplasi, prikking i de epifyseale områder, hypoplasi i lemmer, optisk atrofi, mikroencefali, mental retardasjon og vekstretardasjon, og katarakt som kan føre til total eller delvis blindhet. Bruk av warfarin er også kontraindisert de siste fire ukene av graviditeten da kumarinderivater er forbundet med økt risiko for maternal og føtal blødning, og føtal letalitet, spesielt ved fødsel. Hvis mulig bør bruk av warfarin unngås gjennom hele graviditeten.

I spesielle tilfeller kan behandling vurderes av en spesialist.

Amming

Warfarin utskilles ikke i morsmelk. Amming kan opprettholdes ved warfarinbehandling.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

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

4.8 Bivirkninger

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)

	Vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne	Ikke kjent
Karsykdommer	Blødning	Kumarin- nekrose, "blå tå"-syndrom	Vaskulitt	
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum			Trakeal kalsifikasjon	
Gastrointestinale sykdommer	Kvalme, oppkast, diaré			
Sykdommer i lever og galleveier			Reversibelt forhøyet nivå av leverenzymmer, kolestatisk hepatitt	
Hud- og underhudssykdommer			Reversibel alopeci, utslett	Kalsifylaksi
Sykdommer i nyre og urinveier				Antikoagulantrelatert nefropati (se pkt. 4.4)
Lidelser i			Priapisme	

	Vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne	Ikke kjent
kjønnsorganer og brystsykdommer				
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet			Allergiske reaksjoner (vanligvis manifestert ved hudutslett)	
Undersøkelser			Kolesterolemboli	

Vanlig rapporterte bivirkninger (1-10 %) ved warfarinbehandling er blødningskomplikasjoner. Den totale raten for blødninger er ca. 8 % per år, bestående av mindre blødninger (6 % per år), alvorlige blødninger (1 % per år) og fatale blødninger (0,25 % per år). Den mest vanlige risikofaktoren for intrakranial blødning er ubehandlet eller ukontrollert hypertensjon. Sannsynligheten for blødning øker når INR stiger signifikant over ønsket nivå. Dersom blødning oppstår når INR er innenfor ønsket nivå, foreligger det vanligvis en annen komorbid tilstand som bør undersøkes.

Kumarin-nekrose manifesteres initialt ved hevelse og mørke hudlesjoner, vanligvis i underekstremiteter eller baken, men kan også opptre andre steder. Senere vil lesjonene bli nekrotiske. 90 % av pasientene er kvinner. Lesjoner opptrer 3-10 dager etter igangsetting av warfarinbehandling, og etiologien involverer delvis mangel på antitrombotisk protein C og S. Arvelig mangel på disse proteinene kan være predisponerende for komplikasjonen. På grunn av dette må warfarinbehandling hos disse pasientene initieres samtidig med heparin og lave initialdoser av warfarin må benyttes. Dersom det oppstår komplikasjoner, må warfarinbehandlingen seponeres og heparinbehandling må opprettholdes inntil lesjonene er helet eller har fått skorpe.

”Blå tå”-syndrom er en enda sjeldnere komplikasjon ved warfarinbehandling. Pasientene er vanligvis menn og det er typisk at de har en arteriosklerotisk sykdom. Symmetriske blå lesjoner i huden på tærne og fotsålene forekommer og lesjonene er forbundet med brennende smerte. Warfarinbehandling må seponeres og hudlesjonene vil vanligvis forsvinne gradvis.

Personer med genetiske varianter av de polymorfe enzymene CYP2C9 og VKOR (se pkt. 4.2, 4.4, 5.1 og 5.2), som medfører økt mottakelighet for warfarin, har en økt risiko for kraftig antikoagulerende effekt av warfarinbehandling, noe som kan øke risikoen for blødningskomplikasjoner. Hemoglobinnivåer og INR må overvåkes nøye.

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 meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Toksisitetsdata er motstridende. En potensiell toksisk dose for barn er 0,5 mg/kg. Laveste rapporterte letale dose for voksne er 6-15 mg/kg.

Symptomer: Alle symptomer er forårsaket av koagulasjonsforstyrrelser. Symptomer på blødning fra nesten alle organer er mulig. Noen ganger er det eneste funnet patologiske laboratoriedata. I noen tilfeller er symptomene mindre blødninger slik som blødning fra mukøse membraner, hematuri. Uttalt toksisitet kan føre til f.eks. hemoptyse, hematemes, melena, petekkier, ekkymose, intrakraniell blødning, blødningssjokk.

Behandling: Hvis nødvendig kan magetømming og aktivt kull benyttes. INR overvåkes gjentatte ganger i flere dager. Basert på koagulasjonstester og kliniske symptomer gis 10 mg vitamin K intravenøst 1-4 ganger per dag (dosen halveres for barn under 12 år). Ved alvorlig forgiftning gis større doser vitamin K og ved alvorlig blødning gis det også koagulasjonsfaktorer i form av plasma

(fortrinnsvis ferskfrosset) eller koagulasjonskonsentrat (protrombinkomplekskonsentrat), og mulig traneksamsyre. Diskuter alltid tilfellene med lokal hematolog eller Giftinformasjonssentralen hvis i tvil. Kun koagulasjonsfaktorer (og ikke vitamin K) gis til pasienter som får antikoagulasjonsbehandling og hvor fullstendig reversering ikke er ønskelig.

Halveringstid for warfarin er 20-55 timer. Overdosering krever imidlertid forlenget observasjon og behandling med vitamin K. Tabellen under gir en oversikt over tiltak ved behandling av overdosering:

Klinisk situasjon	Dosejustering/annen behandling
Ingen blødning INR > 4	Vent én dag. Juster dosen.
Ingen blødning INR > 6	Vent 1-2 dager. Juster dosen. Ny kontroll raskt.
Ingen blødning INR > 8	Vurder vitamin K. 1-2 mg subkutan, intravenøst eller oralt. Vent 2 dager. Kontroll neste dag. Juster dosen.
Mindre blødning	Vent med warfarin 1-2 dager. Mulig vitamin K som over.
Alvorlig blødning	Reduser INR raskt til 1,5-1,6. 10 ml/kg ferskfrosset plasma er estimert å redusere INR fra 7 til 4 eller fra 4 til 2,2. En enhet koagulasjonsfaktorkonsentrat er ekvivalent til 1 ml plasma. Effekten er øyeblikkelig, men avtar etter 6 timer. Dersom effekten av warfarin kan utsettes, administreres 5-10 mg vitamin K (intravenøst) samtidig med plasma/koagulasjonsfaktorkonsentrat. En lavere dose vitamin K (2-5 mg) gis dersom det forventes at behandling med warfarin skal fortsette. Det tar 6-12 timer før vitamin K er effektivt, med maksimal effekt etter 24 timer.
Intoksikasjon/forgiftning	Ved blødning, se over. 10 mg vitamin K 3-4 ganger daglig inntil effekten av warfarin er beregnet å være borte. Behandling kan være nødvendig i flere dager.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antitrombotiske midler, vitamin K-antagonister
ATC-kode: B01AA03.

Warfarin Orion inneholder warfarinnatrium, som er en syntetisk kumarinantikoagulant. Warfarinnatrium er et lettløselig salt og skiller seg fra andre preparater i denne gruppen, fordi det kan gis oralt og parenteralt.

Warfarin induserer en antikoagulerende effekt ved kompetitiv blokkering (vitamin K epoksisreduktase og vitamin K reduktase) av reduksjon av vitamin K og vitamin K 2,3-epoksid til vitamin KH₂. Vitamin KH₂ er nødvendig for at noen vitamin K-avhengige koagulasjonsproteiner (protrombin faktor VII, IX og X) skal være i stand til å bli karboksylert med gammaglutaminsyre og dermed bli aktive i koagulasjonen. Naturlig forekommende vitamin K-avhengige koagulasjonshemmere, protein C og dens kofaktor protein S blir også påvirket i tilsvarende grad. Ved å hemme omdanning av vitamin K vil behandling med warfarin føre til produksjon i lever og delvis utskillelse av karboksylert og dekarboksylert koagulasjonsprotein.

Genetiske forskjeller i genet for vitamin K-epoksid reduktase (*VKORC1*) er vist å ha betydning for den nødvendige dosen med warfarin, se pkt. 4.2, 4.4, 4.8 og 5.2.

Halveringstid for koagulasjonsfaktorer varierer fra 4 til 7 timer for faktor VII til 50 timer for faktor II. Dette betyr at systemet først når en ny likevekt etter flere dager. Effektiv forebygging av trombose oppnås vanligvis etter fem dagers behandling og effekten vedvarer 4-5 dager etter avsluttet

behandling. Den antikoagulerende effekten av warfarin kan nøytraliseres med en lavere dose vitamin K, mens høyere doser kan føre til warfarinresistens, som kan vare i mer enn en uke. Effekten av warfarin kan påvirkes av farmakodynamiske faktorer og farmakokinetiske faktorer slik som absorpsjon og metabolsk clearance; det vil si at samme dose kan ha ulik effekt hos ulike mennesker, hvor noen få vil være resistente og kanskje kreve 5-10 ganger normal dose, mens en ikke ubetydelig del av befolkningen vil ha behov for svært lave doser.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Warfarin Orion er en racemisk blanding av (S)-warfarin og (R)-warfarin. (S)-warfarin er 2-5 ganger mer potent enn (R)-formen når det gjelder antikoagulerende effekt. Warfarins kinetikk er ikke doseavhengig.

Absorpsjon

Warfarin absorberes raskt og fullstendig.

Distribusjon

Warfarins distribusjonsvolum er relativt lite, med et sannsynlig distribusjonsvolum på 0,14 liter/kg. Warfarin har høy proteinbinding, med en bindingsgrad på 98-99 %.

Biotransformasjon

Warfarin elimineres nesten fullstendig via metabolisme til inaktive metabolitter. (R)-warfarin metaboliseres blant annet av CYP1A2, CYP3A4 og karbonylreduktase, mens (S)-warfarin metaboliseres nesten fullstendig av det polymorfe enzymet CYP2C9. Pasienter med unormale former av CYP2C9, slik som allelene CYP2C9*2 og CYP2C9*3, metaboliserer (S)-warfarin mindre effektivt og har derfor økt risiko for kraftig antikoagulasjon og blødningskomplikasjoner. For ytterligere informasjon, se avsnittet «Spesielle pasientgrupper» nedenfor.

Eliminasjon

Halveringstiden for (R)-warfarin varierer mellom 37 og 89 timer, mens for (S)-warfarin varierer det mellom 21 og 43 timer. Studier med radiomerket warfarin har vist at opptil 90 % av en oral dose er funnet i urin, hovedsakelig i form av metabolitter. Etter avsluttet warfarinbehandling normaliseres protrombinnivåene etter ca. 4-5 dager.

Spesielle pasientgrupper

Eldre: Begrensede data indikerer at warfarins farmakokinetikk ikke er aldersavhengig (se pkt. 4.2).

CYP2C9-genotype: (S)-warfarin elimineres hovedsakelig via metabolisme som katalyseres av CYP2C9-enzymet. CYP2C9 viser genetisk polymorfisme. Allelene *1, *2 og *3 er vanligst hos den kaukasiske populasjonen. Allel *1 gir «normal» enzymaktivitet. Allelene *2 og *3 gir redusert enzymaktivitet og dermed redusert clearance (og økt halveringstid) for warfarin. Den mest markerte reduksjonen i clearance oppnås hos pasienter med to *3-alleler. Blant kaukasiere finnes denne genotypen hos 0,5 % av populasjonen. Allelfrekvens og betydningen av genotypen for warfarindosen som kreves er listet opp nedenfor.

	Relativ allelfrekvens per etnisitet		
	*1	*2	*3
Kaukasisk	74,3 %	14,3 %	10,9 %
Afrikansk	95,3 %	0,0 %	0,8 %
Amerikansk			
Japansk	98,4 %	0,0 %	1,6 %

Genotype	Observert reduksjon i nødvendig dosenivå
*1/*1	0 % (referanse)
*1/*2	20 %

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

Nedsatt nyrefunksjon: Nyreclearance synes ikke å påvirke warfarins antikoagulerende effekt. Initialdosen behøver derfor ikke å justeres hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.4).

Nedsatt leverfunksjon: Nedsatt leverfunksjon kan forsterke effekten av warfarin ved å hemme syntesen av koagulasjonsfaktorer og redusere metabolismen av warfarin (se pkt. 4.2 og 4.3).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Dyrestudier har vist at warfarin er teratogent. Tilgjengelige sikkerhetsdata inneholder ikke ytterligere relevant informasjon vedrørende mennesker.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Laktose
Maisstivelse
Kalsiumfosfat
Povidon
Magnesiumstearat

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

HDPE-plastboks, HDPE-skrukork
Pakningsstørrelse: 100 tabletter

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Orion Corporation
Orionintie 1
FI-02200 Espoo
Finland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

09-6993

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 15.10.2010

Dato for siste fornyelse: 28.06.2015

10. OPPDATERINGSDATO

24.02.2022