

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Kóvar 2 mg töflur.

2. VIRK INNIHALDSEFNI OG STYRKLEIKAR

Hver tafla inniheldur warfarínatríum 2 mg.

Lyfið inniheldur mjólkursykur. Í hverri töflu eru 42 mg af mjólkursykurmonohýdrati.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Tafla.

Hvítar, hringlaga, flatar töflur, 8 mm í þvermál með deiliskoru á annarri hliðinni.

Töflunni má skipta í jafna helminga.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Bráð blóðsegamyndun og blóðsegarek.

Fyrirbyggjandi meðferð þegar hætta er á blóðsegamyndun og blóðsegareki.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Kóvar er gefið einu sinni á dag. Lengd meðferðar fer eftir ábendingu.

Skammtastærðir handa fullorðnum

70 ára og yngri: Ráðlagður upphafsskammtur er 6 mg einu sinni á dag í 3 daga. INR er mælt á 4. degi og skammtastærð ræðst fyrir hvern sjúkling eftir niðurstöðunni. Venjulegur viðhaldsskammtur er 2 til 8 mg daglega.

Eldri en 70 ára eða langvinn veikindi: 4 mg daglega í 3 daga, INR mælt á 4. degi.

Ef sjúklingur hefur verið í meðferð með warfaríni áður má byrja á fyrri viðhaldsskammti aftur og mæla INR á 4. degi.

Ekki er hægt að mæla með hærri upphafsskömmtum en að ofan greinir og við flestar klínískar aðstæður eru hærri upphafsskammtar ekki réttlætanagerir. Segavarnaráhrif lyfsins nást ekki hraðar með stærri skömmtum en hætta á blæðingum eykst.

Eftirlit með segavarnarmeðferð: Gera skal storkupróf áður en meðferð hefst. Warfarín hefur þröngt skammtabil og næmi sjúklinga fyrir lyfinu getur verið breytilegt, bæði frá einum sjúklingi til annars og hjá hverjum sjúklingi. Því skal ávallt hafa eftirlit með meðferðinni, með reglulegu millibili. Sumir sjúklingar sýna meira næmi fyrir lyfinu en aðrir, sem getur verið vegna erfðapátta (sjá kafla 4.4 og 5.2), skertrar lifrarstarfsemi, hjartabilunar eða milliverkana (sjá kafla 4.5).

Ráðlögð INR-meðferðargildi

Mælt er með að skammtar séu stilltir þannig að INR verði milli 2 og 3 við meðferð eða fyrirbyggjandi meðferð við blóðsegamyndun í bláæðum, lungnablóðsegarek, gáttatífi (sem ekki stafar af hjartalokusjúkdómi), alvarlegum hjartavöðvasjúkdómi með sleglavíkkun (dilated cardiomyopathy), flóknum hjartalokusjúkdómum og fyrir lífrænar gervilokur í hjarta. Fyrir ólífrænar hjartalokur og við bráðri kransæðastíflu á að halda INR milli 2,5 og 3,5.

Skammtastærðir handa börnum

Upplýsingar um skömmun warfaríns handa börnum eru takmarkaðar. Upphafsskammtur er venjulega 0,2 mg/kg einu sinni á dag handa börnum með eðlilega lifrarstarfsemi og 0,1 mg/kg einu sinni á dag handa börnum með skerta lifrarstarfsemi. Skömmun fyrir börn á að miða að sama INR og fyrir fullorðna. Meðferð með warfaríni hjá börnum skal vera í höndum barnalækna.

Aldraðir

Engar sérstakar ráðleggingar eiga við um skömmun fyrir aldraða. Fylgjast skal með öldruðum, með tilliti til blæðinga, vegna þess að þeir eru í aukinni hættu á aukaverkunum af völdum warfaríns.

Skert lifrarstarfsemi

Vegna þess að warfarín umbrotnar í lifur og þar á sér einnig stað nýmyndun storkuþátta, má gera ráð fyrir að minnkuð lifrarstarfsemi leiði til aukinnar verkunar warfaríns. Því þarf að fylgjast vel með INR hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi. Ekki má nota warfarín handa sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.3).

Skert nýrnastarfsemi

Ekki er nauðsynlegt að breyta skömmun vegna skertrar nýrnastarfsemi eða eftir kviðskilun.

4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir warfaríni eða einhverju hjálparefnanna.
- Fyrsti þriðjungur og síðustu 4 vikur meðgöngu (sjá kafla 4.6).
- Alvarlega skert lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.2).
- Sjúklingar sem eru í aukinni blæðingarhættu (þ.m.t. sjúklingar með tilhneigingu til blæðinga, æðahnúta í vélinda, slagæðagúlpa, magasár, mikil sár (m.a. eftir skurðaðgerðir), heilæða-sjúkóma, hjartabolsbólgu af völdum baktería, illkynja háprýsting) eða þarfnast mænustungu.
- Blæðingarslag (sjá nánari upplýsingar í kafla 4.4).
- Blæðing sem hefur klíníska þýðingu.
- Innan 72 klst. frá stórru skurðaðgerð sem fylgir hættu á alvarlegri blæðingu (sjá upplýsingar um aðrar skurðaðgerðir í kafla 4.4).
- Innan 48 klst. frá fæðingu.
- Lyf með milliverkanir sem geta valdið verulega aukinni blæðingarhættu (sjá kafla 4.5).

Sjúklingar sem eru í meðferð með warfaríni mega ekki nota *Hypericum perforatum* (jóhannesarjurt, jónsmessurunni) vegna þess að samhliða notkun minnkar plasmabéttni warfaríns og dregur þannig úr áhrifum meðferðarinnar (sjá kafla 4.5).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Þegar ávinningur af fyrirbyggjandi meðferð við blóðsegareki hefur verið veginn á móti hættu á blæðingum er mikilvægt að meta hversu líklegt sé að sjúklingurinn geti farið nákvæmlega eftir fyrirmælum um meðferðina. Sjúklingar með elliglöp og áfengissjúklingar gætu t.d. átt erfitt með að fylgja fyrirmælum um meðferð með warfaríni.

Segamyndunarhneigð (thrombophilia)

Sjúklingar með prótein C skort eiga á hættu að mynda drep í húð þegar meðferð með warfaríni er hafin. Hjá sjúklingum með prótein C skort skal hefja meðferð án hleðsluskammts af warfaríni, jafnvel þó heparín sé gefið. Sjúklingar með prótein S skort gætu einnig verið í hættu og ráðlagt er að hefja meðferð með warfaríni hægt við þessar kringumstæður.

Milliverkanir geta haft áhrif á verkun warfaríns. Því þarf að fylgjast sérstaklega vel með verkun warfaríns í upphafi meðferðar með nýju lyfi, þegar henni er hætt og þegar verið er að aðlaga skammta þess (sjá kafla 4.5).

Fjölmargir þættir geta haft áhrif á segavarnandi áhrif warfaríns. Þessir þættir geta verið bráðir sjúkdómar, of- eða vanstarfsemi skjaldkirtils, þyngdartap eða þyngdaraukning, aldraðir sjúklingar, skert nýrnastarfsemi, háþrýstingur sem ekki hefur náðst stjórn á, sjúkdómur í heilaæðum, alvarlegur hjartasjúkdómur, hætta á falli, blóðleysi, illkynja sjúkdómar, áverki, fitur og olíur, að hætta reykingum, uppköst, niðurgangur og hjartabilun með hægt blóðflæði í lifur (hepatic stasis). Miklar breytingar á mataræði (t.d. yfir í grænmetisfæði) geta haft áhrif á frásog K-vítamíns og þannig einnig haft áhrif á verkun warfaríns. Slíkar breytingar kalla á aukið eftirlit við meðferð.

Allir sjúklingar í meðferð með warfaríni ættu að láta fylgjast reglulega með INR. Þeir sem eru í mikilli blæðingarhættu gætu haft ávinning af tíðara eftirliti með INR, nákvæmri skammtaádlögun að æskilegu INR og meðferð í styttri tíma. Benda skal sjúklingum á aðferðir til að lágmarka hættu á blæðingum og að láta lækna vita strax af öllum einkennum blæðinga.

Nauðsynlegt er að fylgjast með INR og lækka eða sleppa skömmtum samkvæmt INR gildi, samkvæmt ráðleggingum Blæðara og storkumeinamiðstöðvar ef nauðsyn krefur. Ef INR reynist vera of hátt skal lækka skammt eða hætta meðferð með warfaríni; stundum er nauðsynlegt að vinna gegn blóðþynningunni. INR skal mælt innan 2-3 daga til að ganga úr skugga um að það sé að lækka.

Læknar og sjúklingar verða að vera meðvitaðir um aukna hættu á blæðingum, einkum í meltingarvegi, ef sjúklingur fær samhliða meðferð með bólgueyðandi verkjalyfjum (NSAID) og acetýlsalicýlsýru (sjá kafla 4.5).

Blóðþurrðarslag

Blóðþynning eftir blóðþurrðarslag eykur hættuna á síðari blæðingu inn í fleygdrepið í heilanum. Hjá sjúklingum með gáttatif er ávinningur af langtímameðferð með warfaríni, en hættan á endurteknu blóðreki snemma er lítil og því réttlæt看legt að gera hlé á meðferð eftir blóðþurrðarslag. Hefja skal meðferð með warfaríni aftur 2-14 dögum eftir blóðþurrðarslag og miða þá við stærð fleygdrepsins og blóðþrýsting. Hjá sjúklingum með stór blóðreksslög eða háþrýsting sem ekki hefur náðst stjórn á skal hætta meðferð með warfaríni í 14 daga.

Hjá sjúklingum með stökkbreytingu í erfðavísi ensímsins CYP2C9 er helmingunartími brotthvarfs warfaríns lengdur (sjá kafla 4.8 og 5.2). Hjá þessum sjúklingum verður að nota lágan viðhaldsskammt og vera má að þeir séu í aukinni hættu vegna blæðinga ef notaður er hár upphafsskammtur. Erfðabreytileiki tengdur VKORC1 getur haft veruleg áhrif á skammtastærð warfaríns. Ef um er að ræða fjölskyldutengsl þar sem þessi fjölbreytni er þekkt þarf að gæta sérstakrar varúðar.

Meta skal hvort hætta þurfi meðferð með warfaríni nokkrum dögum fyrir fyrirhugaða skurðaðgerð. Að minnsta kosti skal mæla INR og aðlaga skömmtun áður en nokkur aðgerð er framkvæmd (þ.m.t. aðgerðir sem tannlæknar framkvæma).

Skurðaðgerðir þar sem engin hætta er á miklum blæðingum, má framkvæma þegar INR er <2,5. Fyrir skurðaðgerðir þar sem hætta er á miklum blæðingum, skal meðferð með warfaríni hætt 3 dögum fyrir aðgerð. Þegar nauðsynlegt er að halda blóðþynningu áfram, t.d. ef hætta er á lífshættulegu segareki, skal lækka INR niður í < 2,5 og hefja meðferð með heparíni. Ef skurðaðgerð er nauðsynleg og ekki er hægt að hætta meðferð með warfaríni 3 dögum fyrr, skal snúa blóðþynningunni með lágum skömmtum af K vítamíni. Tímasetning þess að hefja aftur meðferð með warfaríni ræðst af hættunni á blæðingum eftir aðgerð. Í flestum tilvikum má hefja aftur meðferð með warfaríni um leið og sjúklingurinn getur hafið inntöku.

Virk magasár

Vegna mikillar hættu á blæðingum, skal gæta varúðar við meðferð hjá sjúklingum með virk magasár. Endurmeta skal slíka sjúklinga reglulega og upplýsa þá um hvernig þeir eiga að greina blæðingu og hvað gera skuli ef blæðing á sér stað.

Önnur varnaðarorð

Hafa skal í huga áunnið eða arfgengt warfarín ónæmi ef þörf er á stærri dagsskömmtum en venjulega af warfaríni til að ná fram æskilegri blóðþynningu.

Forðast skal alla inndælingu í vöðva meðan á meðferð með segavarnarlyfi stendur vegna hættu á margúl.

Kóvar töflur innihalda mjólkursykur. Sjúklingar með galaktósaóþol, laktasaskort eða vanfrásog glúkósa- galaktósa, sem eru mjög sjaldgæfir arfgengir kvillar, skulu ekki nota lyfið.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Warfarín hefur þröngt skammtabil og fjöldi lyfja milliverkar við warfarín. Ráðleggja skal sjúklingum að hafa samráð við lækni sinn í öllum tilfellum áður en samhliða meðferð er hafin með öðrum lyfjum og einnig ef skammtastærð lyfja er breytt eða notkun þeirra hætt. Þetta á einnig við um lausasölulyf, náttúrulyf, fæðubótarefni og vítamín sem notuð eru í skömmtum sem eru stærri en almennt ráðlagðir dagsskammtar.

Smám saman má lengja tímann milli INR mælinga eftir því sem læknir og sjúklingur öðlast meiri reynslu að meðferð hjá hverjum og einum. Rannsóknir þurfa hinsvegar að vera tíðari þegar byrjað er á eða hætt er að nota einhver önnur lyf.

Ekki má nota fibrínleysandi lyf svo sem streptókínasa og alteplasa hjá sjúklingum sem fá warfarín.

Önnur lyf geta milliverkað við warfarín vegna lyfhrifa og/eða lyfjahvarfa.

Lyfjahvarfamilliverkanir

Warfarín umbrotnar fyrir tilstilli lifrarensíma (sjá kafla 5.2). Annað lyf sem umbrotnar fyrir tilstilli sömu ensíma getur hamlað eða hvatt þessi ensím. Afleiðing þess getur orðið sú að blóðþéttni warfaríns annað hvort eykst eða minnkar (sjá kafla 5.2).

Warfarín er mjög mikið próteinbundið og milliverkanir geta komið fram vegna tilfærslu.

Lyf sem minnka verkun warfaríns (lækka INR)

Flokkur	Heiti	Möguleg áhrif
Hjarta og blóðrás	Kólestryamín	Minnkað frásog warfaríns og áhrif á lifrar-þarma hringrás.
	Bosentan	Hvötun á umbrotum warfaríns sem verða fyrir tilstilli CYP2C9/CYP3A4 í lifur.
	Ezetimíb	Verkunarháttur óþekktur
Meltingarfæralyf	Aprepitant	Hvötun á umbrotum warfaríns sem verða fyrir tilstilli CYP2C99.
	Súkralfat	Verkunarháttur óþekktur
Húðlyf	Griseofulvín	Griseofulvín milliverkar við warfarín með óþekktum hætti.
Sýkingarlyf	Díklóxacillín	Hvötun ensíma í lifrarfrýmistögnum.
	Nafcillín	Aukin umbrot warfaríns.
	Nevirapín	Hvötun á umbrotum warfaríns sem verða fyrir tilstilli CYP2C9.
	Rifampisín	Aukin umbrot warfaríns.
	Rítónavír; lopinavír	Breytt umbrot warfaríns.

Miðtaugakerfi	Barbitúröt (t.d. fenóbarbital)	Aukin umbrot warfaríns.
	Flogaveikilyf (karbamazepín, primídón)	Aukin umbrot warfaríns.
	Glútetímíð	Aukin umbrot warfaríns.
Lyf við þvagsýrugigt	Merkaptópúrín	Verkunarháttur óþekktur
Frumuhemjandi lyf	Amínóglútetímíð	Aukin umbrot warfaríns.
	Azatióprín	Minnkað frásog warfaríns og aukin umbrot þess.
Getnaðarvarnarlyf	Getnaðarvarnarlyf til inntöku	Verkunarháttur óþekktur
Offitulyf	Orlistat	Verkunarháttur óþekktur
Náttúrulyf	<i>hypericum perforatum</i> (jóhannesarjurt)	Hvötun á umbrotum warfaríns í lifur. Hvötunin getur varað í a.m.k. 2 vikur eftir að meðferð með Jóhannesarjurt er hætt (sjá kafla 4.3).
	Ginseng	Líklega hvötun á umbrotum warfaríns í lifur. Forðast skal samhliða notkun.
Fæðubótarefni	Coensím Q10	Líklega samkeppnisblokkun milli coensíms Q10 og warfaríns.
Fæða	Lárpera (avocado)	Aukin umbrot eða minnkað frásog warfaríns.
	Fæða sem inniheldur K-vítamín (t.d. hvítkál, spergilkál og spínat)	Blokkar verkun warfaríns.

Lyf sem auka verkun warfaríns (hækka INR)

Flokkur	Heiti	Möguleg áhrif
Blóð og blóð-myndandi líffæri	Abciximab Tirofiban Eptifibatíð Clopidogrel Heparín	Hömlun blóðstorkuþátta.
Meltingarfæri og efnaskipti	Címetidín	Minnkuð umbrot warfaríns.
	Prótónpumpuhemlar (ómeprazol, esómeprazol, pantóprazol)	Hækkun INR gilda í sermi og aukin segavarnar áhrif.
Hjarta og blóðrás	Amiodaron	Minnkuð umbrot warfaríns innan einnar viku við samhliða notkun amiodarons. Áhrifin geta varað í 1-3 mánuði eftir að notkun amiodarons er hætt.
	Etacrynsýra	Etacrynsýra milliverkar við warfarín með óþekktum hætti.
	Fluvastatín	Fluvastatín milliverkar við warfarín með óþekktum hætti.
	Gemfibrozil	Minnkuð umbrot warfaríns og tilfærsla warfaríns úr bindiseti á próteini.
	Propafenon	Minnkuð úthreinsun warfaríns.
	Kinidín	Minnkuð nýmyndun storkuþátta.
	Rósuvastatín	Rósuvastatín milliverkar við warfarín með óþekktum hætti.
	Simvastatín	Samkeppni um umbrot sem verða fyrir tilstilli cytochróm P450 3A4.

Flokkur	Heiti	Möguleg áhrif
	Klófíbrat	Verkunarháttur óþekktur.
	Fíbröt	Verkunarháttur óþekktur.
Húðlyf	Míkónazól	Minnkaður útskilnaður warfaríns og hækkað hlutfall óbundins warfaríns í plasma; hömlun á umbrotum warfaríns sem verða fyrir tilstilli cytokróm P450.
	Terbínafín	Verkunarháttur óþekktur
Hormónalyf til altækrar (systemic) verkunar	Testósterón	Testósterón milliverkar við warfarín með óþekktum hætti.
	Skjaldkirtilshormón	Aukin umbrot K-vítamín háðra storkuþátta.
	Vefaukandi sterar (stamozól, nandrólón, oxýmetólón, o.fl.)	Vefaukandi sterar geta valdið bælingu storkuþátta II, V, VII og X og aukið próþrombín tíma.
	Sykursýkilyf (tolbútamíð, metformín, glúkagonlyf)	Verkunarháttur óþekktur.
	Danazól	Minnkuð umbrot warfaríns og/eða bein áhrif danazóls á storku og fíbrínsundrun.
Sýklalyf	Penicillín (kloxacillín, ampicillín)	Cloxacillin milliverkar við warfarín með óþekktum hætti.
	Kínólónar (cíprófloxacín, norfloxacín, levofloxacín)	Kínólónar milliverka við warfarín með óþekktum hætti.
	Makrólíðar (azitrómýsín, klaritrómýsín, erytrómýsín)	Minnkuð umbrot warfaríns.
	Cefaslósporín (cefamandól, latamoxef)	Minnkuð umbrot warfaríns.
	Sveppalyf (flúkónazól, ítrakónazól, ketókonazól, metrónidazól)	Minnkuð umbrot warfaríns.
	Tetracyklín (doxýcyklín, tetracyklín)	Verkunarháttur óþekktur.
	Klóramfeníkól	Minnkuð umbrot warfaríns.
	Súlfametoxazól	Minnkuð umbrot warfaríns og tilfærsla warfaríns úr bindiseti á próteini.
	Trímétóprim/súlfametoxazól	Verkunarháttur óþekktur.
	Nalidixínsýra	Hugsanleg.
	Levamisól	Minnkuð umbrot warfaríns.
Lyf við sjúkdómum í vöðvum, liðum og beinum	Salicylöt (Acetylsalicylsýra)	Tilfærsla warfaríns af albúmíni í plasma, hömlun á umbrotum warfaríns, bein áhrif á blóðþynningu (hypo-prothrombinaemic) og magasár.
	Bólguþandi lyf (NSAID) (díflúnisal, mefanamicsýra, flúrbíprófen, píroxikam, súlindac, dextrópróoxýfen, indómetacín og hugsanlega azaprópazón)	Samkeppni um umbrot sem verða fyrir tilstilli cytokróm P450 2C9.
	Leflúnómíð	Hömlun á umbrotum warfaríns sem verða fyrir tilstilli CYP2C9.
	Parasetamól (acetaminófen)	Hömlun á umbrotum warfaríns eða áhrif á myndun storkuþátta (gerist líklega ekki ef notað er minna en 2 g af parasetamóli á dag).
	Fenýlbútazón	Minnkuð umbrot warfaríns og tilfærsla warfaríns úr bindiseti á próteini. Forðast skal samhliða notkun þessara lyfja.
	Glúkósamín	Verkunarháttur óþekktur.

Flokkur	Heiti	Möguleg áhrif
Lyf gegn þvagsýrugigt	Allópúrinól	Verkunarháttur óþekktur.
Miðtaugakerfi	Flogaveikilyf (fosfenýtóín, fenýtóín)	Tilfærsla warfaríns úr bindiseti á próteini, aukin umbrot warfaríns.
	Tramadól	Tramadól milliverkar við warfarín með óþekktum hætti.
	Punglyndislyf	
	Amitriptylín, nortriptylín	Minnkuð umbrot warfaríns og aukið frásog warfaríns.
	Flúoxetín	Hömlun á umbrotum warfaríns. Flúoxetín er talið hamlar cytochróm P450 2C9 ísóensíminu (CYP2C9). Þetta ensím umbrýtur S-warfarín sem er sú handhverfa warfaríns sem hefur meiri verkun. Bæði warfarín og flúoxetín eru að auki fast bundin albúmíni. Þegar bæði lyfin eru notuð aukast líkur á tilfærslu annars hvors þeirra
	Flúvoxamín	Flúvoxamín hamlar cytochróm P450 2C9 ísóensímum.
	Paroxetín	Paroxetín milliverkar við warfarín með óþekktum hætti.
	Sertralín	Sertralin milliverkar við warfarín með óþekktum hætti.
	Metýlfenidat	Verkunarháttur óþekktur
Frumuhemjandi lyf	Flúorouracíl	Minnkuð nýmyndun cytochróm P450 2C9 ensíma sem sjá um umbrot warfaríns.
	Capecítabín	Bæling CYP2C9 ísóensíma.
	Imatiníb	Samkeppnishömlun á ísóensími CYP3A4. Imatiníb hamlar umbrotum warfaríns sem verða fyrir tilstilli CYP2C9 og CYP2D6.
	Ifosfamíð	Ifosfamíð milliverkar við warfarín með óþekktum hætti.
	Tamoxífen	Tamoxífen milliverkar við warfarín með óþekktum hætti.
	Etoposíð	Samhliða notkun etoposíðs og warfaríns getur valdið aukinni hættu á INR hækkun og blæðingu í kjölfarið.
Hóstastillandi lyf	Noscapín	Hindrun umbrota warfaríns fyrir tilstilli CYP2C9 og CYP3A4.
Meðferð gegn misnotkun efna	Dísúlfífram	Minnkuð umbrot warfaríns.
P-efna hemlar	Aprepitant	Örvun umbrota S(-) warfaríns fyrir tilstilli P450 2C9 af völdum aprepitants
Leukotrien hemill	Zafirlukast	Verkunarháttur óþekktur.
Fæðubótarefni	A, E vítamín	A og E vítamín milliverka við warfarín með óþekktum hætti.
	Kamilla	Aukin segavarnaráhrif.
	Ginkgo	Ginkgólíð B getur hindrað samloðun blóðflagna af völdum blóðflöguörvandi þáttar (PAF)
Fæða	Trönuber	Trönuber milliverka við warfarín með óþekktum hætti.

Flokkur	Heiti	Möguleg áhrif
	Hvítlaukur	Aukin segavarnaráhrif; hvítlaukur getur hindrað samloðun blóðflagna með minni promboxan B2 virkni og aukinni fíbrínleysandi virkni.

Lyf sem geta hækkað eða lækkað INR: áfengi, ACTH, fenytoín og barksterar.

Önnur lyf sem skal forðast ef unnt er

Eftirfarandi dæmi skal forðast eða gæta varúðar við notkun með auknu klínísku eftirliti og blóðprófum:

- Súlfínþýrazón
- Trombínhemlar svo sem bívalirúdín, dabigatran
- Tvíþýridamól
- Fondaparinux, rívaroxaban
- Glýkóprótein IIb/IIIa viðtakahemlar svo sem eptifibatíð
- Prostacyklín

Rannsóknaniðurstöður

Heparín og danaparóíð geta lengt próþrombín tíma, því þarf að líða hæfilega langur tími frá gjöf þar til rannsóknin er gerð.

4.6 Meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Warfarín berst hratt yfir fylgju. Ekki má nota warfarín á fyrsta þriðjungi og síðustu 4 vikum meðgöngu (sjá kafla 4.3). Á tímabilinu þar á milli skal aðeins að nota warfarín ef bryna nauðsyn ber til. Konur á barneignaraldri sem taka warfarín töflur eiga að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur.

Warfarín getur valdið vansköpunum og blæðingum hjá fóstri. Einnig getur warfarín valdið fóstur-dauða. Notkun warfaríns á meðgöngu getur valdið warfarín-heilkenni hjá fóstrinu, en það líkist kölkunarbrjóskskröm (chondrodysplasia punctata). Einkenni eru vanvöxtur nefis (söðulnef og aðrar brjóskaflmyndanir), brjóskefver er rákóttur á röntgenmyndum (sérstaklega í hrygg og á lengri beinum), litlir fingur og hendur, augnrýrnun, smár heili, andlegur vanþroski, lítill vöxtur og ský á augum sem valdið geta sjónskerðingu eða blindu.

Brjóstgjöf

Konur sem hafa barn á brjósti mega nota warfarín.

Warfarín skilst ekki út í brjóstamjólk í mælanlegri þétni og hefur ekki áhrif á blóðstorkuvirkni í blóði barns sem haft er á brjósti.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Warfarín hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Blæðingar eru algengasta aukaverkun warfaríns enda eru segavarnaráhrif lyfsins þau áhrif sem sóst er eftir. Sem dæmi um blæðingar er hægt að nefna blóðnasir, blóðhósta, blóð í þvagi, tannholds-blæðingar, marbletti af litlu tilefni, blæðingar í fæðingarvegi, blæðingar í tárú augans, blæðingar í meltingarvegi, langvarandi og miklar blæðingar eftir skurðaðgerðir eða áverka. Blæðingar geta komið fyrir í öllum líffærum og þær geta verið alvarlegar. Greint hefur verið frá alvarlegum blæðingum sem leitt hafa til dauða, sjúkrahúsvistar eða blóðgjafar hjá sjúklingum sem fengið hafa langtíma segavarnarmedferð.

Ýmsir óháðir áhættuþættir hafa áhrif á blæðingar meðan á meðferð með warfaríni stendur. Dæmi um slíka þætti eru hár aldur, það hve kröftug segavarnarmeðferðin er, saga um heilaáfall, saga um blæðingar í meltingarvegi, aðrir samhliða sjúkdómar og gáttatíf.

Vera má að hjá sjúklingum með breytileika í CYP2C9 ensíminu sé aukin hætta á of mikilli segavörn og blæðingum (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Fylgjast þarf náið með þéttni blóðrauða og með INR.

Tíðni	Mjög algengar (≥1/10)	Algengar (≥1/100 til <1/10)	Sjaldgæfar (≥1/1.000 til <1/100)	Mjög sjaldgæfar (≥1/10.000 til <1/1.000)	Koma örjsaldan fyrir (<1/10.000)	Tíðni ekki þekkt
Líffæraflokkur						
Rannsóknaniðurstöður					Kólesteról blóðreki	Óskýrð lækkun blóðkomaskila, lækkun blóðrauða
Blóð og eitlar	Blæðing úr nokkrum líffærum.	Aukið næmi fyrir warfaríni við langtíma meðferð.	Blóðleysi	Rauðkyrningager (Eosinophilia)		
Meltingarfæri			Uppköst, kviðverkur, ógleði, niðurgangur			Blæðingar í meltingarvegi, blæðingar í endaparmi, brisbólga, sortusaur
Nýru og þvaggfæri				Nýrnabólga, pípludrep og steinar í nýrum og þvagrás		Blóð í þvagi
Húð og undirhúð				Exem, æðabólga, drep, skalli, útbrot, ofsakláði, kláði		Purpuri, Roðapotslíkir þrútnir flekkir í húð sem valda flekkblæðingum, sýkingum og drepi í húð
Ónæmiskerfi				Ofnæmisviðbrögð		
Lifur og gall				Hækkun lifrarendíma, gula		Óeðlileg lifrarsarfsemi
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti						Fleiðruholsblæðing, blóðnasir
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á fkomustað						Hiti
Æðar						Heilkenni blárra tóa

4.9 Ofskömmun

Komi til ofskömmunar skal tafarlaust hafa samband við Blæðara- og storkumeinamiðstöð Landspítalans í síma 824 5539.

Ávinningur af magatæmingu er ekki ljós. Íhugið notkun lyfjakola (50 g fyrir fullorðna; 1 g/kg fyrir börn) ef sjúklingurinn kemur innan við 1 klst. eftir að hafa tekið inn meira en 0,25 mg/kg eða meira en ráðlagðan skammt.

Ef um lífshættulega blæðingu er að ræða

Hættið meðferð með warfaríni, gefið prótrombínþykkni (þætti II, VII, IX og X) 30-50 einingar/kg eða (ef þykkni er ekki fáanlegt) ferskt frosið plasma 15 ml/kg. Ræðið við sérfræðing í blóðmeinafræði eða Eitrunarmiðstöð Landspítalans eða bæði.

Blæðingar sem ekki eru lífshættulegar

Þegar hægt er að fresta blóðþynningu, skal gefa fýtómenadíón (K_1 vítamín) 10-20 mg fyrir fullorðna (250 míkrog/kg fyrir börn) með hægri inndælingu í bláæð.

Þegar bráðnauðsynlegt er að halda blóðþynningu áfram (t.d. vegna lokuskipta) skal við ofskömmun gefa prótrombínþykkni (þætti II, VII, IX og X) 30-50 einingar/kg eða (ef þykkni er ekki fáanlegt) ferskt frosið plasma 15 ml/kg.

Fylgist með INR til að ákveða hvenær hefja eigi venjulega meðferð aftur. Fylgist með INR í a.m.k. 48 klst. eftir ofskömmun.

Hjá sjúklingum á langtímameðferð með warfaríni án mikilla blæðinga

- INR > 8,0; engin blæðing eða smávægileg blæðing - hættið notkun warfaríns og gefið fýtómenadíón (K_1 vítamín) 0,5-1 mg fyrir fullorðna, 0,015-0,030 mg/kg (15-30 míkrog/kg) fyrir börn með hægri inndælingu í bláæð eða 5 mg til inntöku (til að vinna að hluta gegn blóðþynningu gefið minni skammta af fýtómenadíóni til inntöku, t.d. 0,5-2,5 mg af innrennslislausninni til inntöku); endurtakið gjöf fýtómenadíóns ef INR er enn of hátt eftir 24 klst. Stórir skammtar af fýtómenadíóni geta stöðvað algerlega áhrif warfaríns og valdið því að erfitt gæti orðið að ná blóðþynningunni fram aftur.
- INR 6,0-8,0; engin blæðing eða smávægileg blæðing - hættið warfarín meðferð, hefjið hana aftur þegar INR < 5,0
- INR < 6,0 en meira en 0,5 einingar yfir markgildi - lækkið skammtinn eða hættið notkun warfaríns, byrjið aftur þegar INR < 5,0.

Hjá sjúklingum sem EKKI eru á langtímameðferð með segavarnarlyfjum án alvarlegra blæðinga

Mælið INR (prótrómbíntíma) þegar sjúklingur kemur og síðan á 24-48 klst. fresti eftir inntöku miðað við upphafsskammtinn og INR í upphafi.

- Ef INR helst eðlilegt í 24-48 klst. og ekkert bendir til blæðingar, á frekara eftirlit ekki að vera nauðsynlegt.
- Gefið K_1 vítamín (fýtómenadíón) ef:
 - a) engin virk blæðing er til staðar og sjúklingurinn hefur tekið inn meira en 0,25 mg/kg EÐA
 - b) prótrómbíntíminn hefur þegar lengst verulega (INR > 4,0).

Skammtur fyrir fullorðna af K_1 vítamíni er 10-20 mg til inntöku (250 míkrog/kg líkamsþyngdar fyrir börn). Ekki gefa K_1 vítamín fyrr en minnst 4 klst. eftir gjöf lyfjakola. Endurtakið INR mælingu eftir 24 klst. og íhugið frekari gjöf K_1 vítamíns.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Segavarnarlyf, Vítamín K hemlar, ATC flokkur: B01AA03.

Warfarín er segavarnarlyf sem hamlar nýmyndun K-vítamín háðra storkuþátta í lifur. K-vítamín er mikilvægt fyrir nýmyndun storkuþáttanna II, VII, IX og X í lifur. Storkuþættirnir myndast með tengingu karboxýlhóps á próteinförsting þeirra og í því ferli oxast K-vítamín yfir í K-vítamín 2,3-epoxíð. Segavarnarlyf til inntöku koma í veg fyrir að K-vítamín 2,3-epoxíð afoxist til baka í K-vítamín og valda þannig uppsöfnun á K-vítamín 2,3-epoxíði. Þar með dregur úr magni K-vítamíns sem aftur veldur hömlun á nýmyndun storkuþáttanna. Niðurstaðan er því minnkuð blóðþéttni storkuþáttanna og þar með segavörn.

Segavarnandi verkun lyfsins kemur fram innan 36-72 klst. frá inntöku og nær hámarki eftir 5 til 7 daga. Þegar notkun lyfsins er hætt gengur segavörnin ekki strax til baka en það hve lengi hún varir er háð því hve hröð nýmyndun K-vítamín háðra storkuþátta er en hún tekur yfirleitt 4 til 5 daga.

S-warfarín er tvisvar til fimm sinnum virkari en R-handhverfa warfaríns.

5.2 Lyfjahvörf

Frásog

Warfarín frásogast hratt úr meltingarveginum. Frásogið getur verið lítið eitt einstaklingsbundið.

Dreifing

Warfarín er 97-99% próteinbundið.

Umbrot

Warfarín er gefið sem óljósvirk (racemic) blanda. Warfarín umbrotnar í lifur og umbrotsefnin eru annaðhvort óvirk eða lítið virk. R- og S-handhverfurnar umbrotna á mismunandi hátt og hvor um sig myndar tvo mismunandi alkóhóla. Það ensím sem á mestan þátt í umbrotum S-warfaríns er CYP2C9 og þau ensím sem eiga mestan þátt í umbrotum R-warfaríns eru CYP1A2 og CYP3A4.

Hjá sjúklingum með breytileika í CYP2C9 ensíminu (CYP2C9*2 og CYP2C9*3 samsæturnar með-taldar) er aukin hætta á of mikilli segavörn og blæðingum (sjá kafla 4.4 og 4.8).

Brotthvarf

Warfarín skilst út sem óvirk umbrotsefni í galli. Umbrotsefnin frásogast að nýju skiljast síðan út í þvagi. Helmingunartími brotthvarfs er 20-60 klst. Nánar tiltekið tekur brotthvarf S-warfaríns 21-43 klst. og brotthvarf R-warfaríns tekur 37-89 klst. Warfarín skilst einnig út í brjóstamjólk á óvirku formi.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Fósturdaði og blæðingar hjá rottuungum hefur sést þegar mæðrunum voru gefnir skammtar af warfaríni, sem voru 1-500 sinnum stærri en ráðlagðir skammtar fyrir menn.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Dextröt
Mjólkursykurmonohýdrat
Natríumkroskarmellósa
Magnesíumsterat
Vatnsfrí kísilkvoða

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

5 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið ekki við hærri hita en 25°C.

6.5 Gerð íláts og innihald

HDPE töfluglös með 100 töflum.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Engin sérstök fyrimæli.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Actavis hf.
Reykjavíkurvegur 76-78
220 Hafnarfjörður
Ísland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

MTnr 920037 (IS)

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 1. apríl 1992.
Dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 11. maí 2009.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

17. janúar 2011