

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Warfarin Teva 1 mg töflur
Warfarin Teva 3 mg töflur
Warfarin Teva 5 mg töflur

2. INNIHALDSLÝSING

Warfarin Teva 1 mg

Hver tafla inniheldur 1 mg af warfarínnatríum.

Hjálparefni með þekkta verkun:

Hver tafla inniheldur 96,67 mg af laktósaeinhýdrati.

Warfarin Teva 3 mg

Hver tafla inniheldur 3 mg af warfarínnatríum.

Hjálparefni með þekkta verkun:

Hver tafla inniheldur 94,53 mg af laktósaeinhýdrati.

Warfarin Teva 5 mg

Hver tafla inniheldur 5 mg af warfarínnatríum.

Hjálparefni með þekkta verkun:

Hver tafla inniheldur 92,80 mg af laktósaeinhýdrati.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Tafla.

Warfarin Teva 1 mg töflur: Brún tafla (þvermál 8 mm) með WFN ofan við og 1 neðan við deiliskoru á annarri hliðinni og tvöföldum þríhyrningi á hinni.

Warfarin Teva 3 mg töflur: Blá tafla (þvermál 8 mm) með WFN ofan við og 3 neðan við deiliskoru á annarri hliðinni og tvöföldum þríhyrningi á hinni.

Warfarin Teva 5 mg töflur: Bleik tafla (þvermál 8 mm) með WFN ofan við og 5 neðan við deiliskoru á annarri hliðinni og tvöföldum þríhyrningi á hinni.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Bráð segamyndun í bláæðum og lungnablóðrek (í upphafi ásamt heparíni eða léttu heparíni). Fyrirbyggjandi meðferð við bláæðasega. Áunninn hjartasjúkdómur með sérstakri hættu á blóðreki, t.d. langvinnt gáttatíf, hjartavöðvakvilli og stórt þverveggjarhjartadrep. Valfrjáls rafvending vegna gáttatífs/gáttflökts sem hefur staðið yfir lengur en í 2 sólarhringa. Gervihjartalokur og gerviaðar. Hafa skal í huga nýjustu leiðbeiningar um meðferð með K-vítamínhemli.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Fullorðnir

Upphafsskammtur

Dagur 1: 5–10 mg warfarín, með hliðsjón af einstaklingsbundnum erfðafræðilegum eiginleikum sjúklingsins, þyngd, aldri og almennu heilsufari, o.s.frv. (sjá hér á eftir).

Dagur 2: 5–7,5 mg warfarín.

Dagur 3: Bráðabirgða viðhaldsskammtur, byggður á þeim áhrifum sem upphafsskammtur hefur haft á INR-gildi (International Normalised Ratio) á degi 3.

Hár upphafsskammtur getur leitt til of mikillar blóðþynningar eða jafnvel ofstorknunar meðan á aðlögunartíma stendur vegna ójafnvægis milli segavarnar- og blóðstorkuþátta. Hjá sjúklingum þar sem ekki er þörf á skjótri meðferð, t.d. þegar heparín eða létt heparín er notað samhliða, er hægt að ákveða að hefja meðferð með áætluðum viðhaldsskammti (5–7,5 mg warfarín á sólarhring) og mæla fyrst INR-gildi á degi 3-4.

Viðhaldsskammtur

Venjulegur viðhaldsskammtur er 2,5–10 mg warfarín á sólarhring, en hjá sumum sjúklingum getur viðhaldsskammtur verið allt frá því að vera undir 1,25 mg til 25 mg warfarín á sólarhring.

Taka skal allan sólarhringsskammtinn í einu. Fyrirbyggjandi áhrif gegn segamyndun koma yfirleitt ekki fram fyrr en eftir að minnsta kosti 5 daga meðferð, að því gefnu að INR-gildi hafi náð ráðlögðum meðferðarmörkum.

Stjórnun segavarnandi meðferðar

Áður en meðferð hefst skal gera blóðstorkuþróf. Það er gert með því að mæla gildi prótrombínfléttu (PC) í blóðsýnum og er það gefið upp sem INR (International Normalised Ratio), þar sem 1,0 er eðlilegt gildi. Warfarín hefur þröngt meðferðarbil og næmi fyrir warfaríni er breytilegt eftir einstaklingum og jafnvel breytilegt hjá sama einstaklingi. Því skal meta áhrif meðferðar með reglulegu millibili. Hærrí aldur og minni líkamsþyngd eykur næmi fyrir warfaríni (sjá kafla 5.2). Sumir sjúklingar geta haft aukið næmi vegna erfðabundinna þátta (sjá hér á eftir og kafla 4.4, 5.1 og 5.2), vegna áunninna sjúkdóma á borð við verulega hjartabilun eða skerta lifrarstarfsemi (sjá hér á eftir og kafla 4.3 og 4.4) og vegna annarra lyfja sem gefin eru samhliða (sjá kafla 4.5).

INR-gildi eru mæld daglega eða annan hvern dag fyrstu vikuna og eftir það einu sinni eða tvisvar í viku þar til réttur viðhaldsskammtur hefur verið fundinn. Þegar stöðugum gildum hefur verið náð er oft hægt að lengja tímann milli mælinga í 4–6 vikur eða stundum lengur.

Meðferðargildi INR

Hjá sjúklingum með segamyndun í bláæðum, lungnablóðrek, gáttatif, staðfestan hjartavöðvakvilla, flókinn hjartalokusjúkdóm eða ígrædda lífræna hjartaloku, sem og hjá sjúklingum sem eru að fá annars stigs fyrirbyggjandi meðferð eftir hjartadrep, er ráðlagt markgildi INR 2,5 (\pm 0,5).

Ef ekki er hægt að ná fram áhrifum með hefðbundnum skömmtum, sem og eftir flókið brátt hjartadrep, er mælt með aukinni meðferðarákefð sem samsvarar markgildinu INR 3,0 (\pm 0,5). Hjá sjúklingum með ólífræna míturloku getur verið ráðlegt að halda INR-gildum á bilinu 2 til 3, eða á bilinu 2,5 til 3,5, eftir því hvers konar gerviloku um er að ræða.

Íhuga má að draga úr meðferðarákefð hjá sjúklingum sem er sérstaklega hætt við blæðingum og hjá þeim sem ekki þola hefðbundna ákefð sökum aldurs eða af öðrum ástæðum, jafnvel þó áhrifin geti verið minni.

Bent skal á að ofangreind meðferðargildi eru eingöngu til leiðbeiningar og skal aðlaga með hliðsjón af þeim sjúkdómi sem verið er að meðhöndla, umfangi hlutfallslegra frábendinga, meðferðarleiðbeiningum á hverjum stað fyrir sig og getu sjúklings til samvinnu.

Ákveðinn breytileiki kann að vera til staðar hvað varðar INR-meðferðargildi sem kann að ráðast af svæðisbundnum meðferðarráðleggingum og ólíkum greiningaraðferðum. Ráðlögð INR-gildi geta verið breytileg milli landa vegna mismunandi greiningaraðferða. Áður en sjúklingur ferðast erlendis skal benda honum á að í öðrum löndum geta warfarín-töflur í öðrum styrkleikum en hann er vanur verið fáanlegar.

Notkun samhliða heparíni

Í bráðatilvikum er mælt með að gefa warfarín samhliða heparíni til að tryggja skjót segavarnandi áhrif.

Sérstakir sjúklingahópar

Börn

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun warfaríns hjá börnum. Upphafsskammturinn er yfirleitt 0,2 mg/kg á sólarhring fyrir börn með eðlilega lifrarstarfsemi og 0,1 mg/kg fyrir börn með skerta lifrarstarfsemi. Skammturinn er svo aðlagður til að ná fram svipuðum INR-markgildum og eiga við hjá fullorðnum. Viðhaldsskammtur fyrir hvert kg líkamsþyngdar er háður aldri og lækkar með hækkandi aldri frá < 1 árs til um það bil 15 ára (sjá kafla 5.2).

Meðferð með warfaríni er ekki ráðlögð hjá nýburum vegna hættu á K-vítamínskorti sem getur komið fram samhliða. INR-meðferðargildi hjá yngri börnum eru ekki að fullu þekkt. Við raunverulegar aðstæður hefur verið miðað við meðferðargildi fyrir fullorðna, með INR-markgildi 2,5 (\pm 0,5). Meðferð hjá börnum, og þá sérstaklega ungum börnum, krefst sérfræðiþekkingar.

Aldraðir

Aldraðir sjúklingar þurfa minni skammta en yngri fullorðnir. Upphafsskammtur skal vera 5–7,5 mg, og hann er síðan aðlagður með hliðsjón af INR-gildum. Ekki er vitað hvers vegna aldraðir þurfa minni skammta en líklegt er að um sé að ræða sambland breytinga á lyfjahvörfum og lyfhrifum.

Skert lifrarstarfsemi

Skert lifrarstarfsemi getur hamlað myndun storkuþátta og dregið úr umbrotum warfaríns og þannig aukið áhrif warfaríns. Nauðsynlegt er að fylgjast sérstaklega vel með INR-gildum (sjá kafla 4.4 og 5.2). Íhuga skal að minnka upphafsskammtinn. Ekki má nota warfarín hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.3).

Skert nýrnastarfsemi

Þrátt fyrir að úthreinsun warfaríns um nýru sé lítil (sjá kafla 5.2) hefur komið í ljós í klínískri starfsemi að sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi þurfa minni skammta af warfaríni, stjórnun blóðstorknunar er slakari og meiri hættu er á alvarlegum blæðingum. Hugsanlega þarf að gefa sjúklingum með í meðallagi alvarlegan til alvarlegan langvinnan nýrnasjúkdóm minni upphafsskammt af warfaríni og fylgjast nánar með þeim samanborið við aðra sjúklinga (sjá kafla 4.4).

Sjúklingar með arfgenga ensímgalla

Mjög óeðlilega INR-svörum má hugsanlega rekja til arfbundinna þátta, sér í lagi arfbundins skorts á virkni CYP2C9-ensíms og aukins næmis VKOR-ensíms (K-vítamínepoxíðredúktasa) sem er lyfjafræðilegt merkefni warfaríns.

Umbrot (S)-warfaríns eru minnkuð hjá sjúklingum með genasamsæturnar CYP2C9*2 eða CYP2C9*3 í CYP2C9-ensíminu og því gæti þurft lægri upphafs- og viðhaldsskammta (sjá kafla 4.4, 4.8 og 5.2). Einnig getur tekið lengri tíma að ná jafnvægi fyrir warfarín og meðferðaráhrif þess.

Einnig hefur verið sýnt fram á að erfðafræðilegur breytileiki í VKORC1-geninu sem kóðar merkefni warfaríns, VKOR-ensímið, hefur áhrif á skammtaþörf með því að auka næmi fyrir warfaríni (sjá kafla 4.4, 4.8 og 5.1).

Íhuga má arfgerðargreiningu við meðferð mjög næmra sjúklinga þar sem er sérstaklega mikilvægt að forðast óhófleg segavarnaráhrif.

Lyfjagjöf

Til inntöku.

Taka skal allan sólarhringsskammtinn í einu.

4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1
- Blæðingarslag (haemorrhagic stroke) (sjá nánar í kafla 4.4)
- Blæðing sem hefur klíníska þýðingu
- Innan 72 klst. frá stórrri skurðaðgerð sem fylgir hættu á alvarlegri blæðingu (sjá upplýsingar um aðrar skurðaðgerðir í kafla 4.4)
- Notkun lyfja sem innihalda jóhannesarjurt (*Hypericum perforatum*) og annarra lyfja með milliverkanir sem geta valdið verulega aukinni blæðingarhættu (sjá kafla 4.5)
- Notkun á fyrsta þriðjungi meðgöngu og á síðustu fjórum vikum meðgöngu (sjá kafla 4.6) og á fyrstu 48 klukkustundunum eftir fæðingu
- Alvarlega skert lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.2)
- Sjúklingar í alvarlegri blæðingarhættu, svo sem þegar um er að ræða:
 - blæðingasjúkdóma
 - blæðingahneigð í meltingarvegi, þvag- og kynfærum eða öndunarfærum
 - æðahnúta í vélinda
 - slagæðargúlp
 - mænuástungu
 - ætisár í meltingarvegi
 - alvarleg sár (þ.m.t. skurðsár)
 - hjartapelsbólgu vegna bakteríusýkingar
 - illkynja háþrýsting.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Mikilvægt er að meta getu sjúklings til að fylgja fyrirmælum um meðferð. Sjúklingar sem eiga við lyfjafíkn eða áfengisvandamál að stríða, eða sjúklingar sem þjást af þunglyndi eða vitglöpum, geta átt erfitt með að fylgja uppsettri skammtaáætlun.

Mikil hættu er á lyfjamilliverkunum sem geta haft í för með sér breytingar á meðferðaráhrifum warfaríns. Því er ráðlagt að fylgjast nánar með svörun við meðferð samhliða innleiðingu eða skammtaáðlögun annarra lyfja, og einnig þegar meðferð með öðrum lyfjum er hætt (sjá kafla 4.5).

Sjúklingum skal afhenda bækling fyrir sjúklinga („warfarínkort“) og þá skal upplýsa um einkenni sem þeir þurfa að leita læknismeðferðar við (Fræðslubæklingur um segavarnir/LSP).

Meðferð hafin

Eftirlit

Þegar notkun warfaríns er hafin samkvæmt hefðbundinni meðferðaráætlun skal mæla INR daglega eða annan hvern dag á fyrstu dögum meðferðar. Þegar INR hefur náð jafnvægi á markbilinu má mæla INR með lengra millibili.

INR skal mæla oftar hjá sjúklingum ef hættu á of mikilli blóðstorknun er aukin, t.d. sjúklingum með alvarlegan háþrýsting, lifrar- eða nýrnasjúkdóm.

Hafa skal tíðara eftirlit með sjúklingum sem geta átt erfitt með meðferðarheldni.

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.

Hætta á blæðingum

Algengasta aukaverkunin sem greint er frá við notkun allra segavarnarlyfja til inntöku er blæðing. Gæta skal varúðar við gjöf warfaríns hjá sjúklingum þegar hætta er á alvarlegum blæðingum (t.d. samhliða notkun bólgueyðandi gigtarlyfja, þar á meðal asetýlsalisýlsýru (sjá kafla 4.5), nýlegt blóðþurrðarslag (ischaemic stroke), hjartapelsbólga af völdum baktería, fyrri blæðing í meltingarvegi).

Áhættuþættir tengdir blæðingum eru m.a. mikil blóðþynning (INR > 4,0), aldur ≥ 65, mjög breytileg INR gildi, saga um blæðingu í meltingarvegi, háþrýstingur sem ekki hefur náðst stjórn á, sjúkdómur í heilaeðum, alvarlegur hjartasjúkdómur, hætta á byltnum, blóðleysi, illkynja sjúkdómur, áverkar, skert nýrnastarfsemi, samhliðanotkun lyfja (sjá kafla 4.5). Allir sjúklingar í meðferð með warfaríni eiga að láta fylgjast reglulega með INR. Þeir sem eru í mikilli blæðingarhættu gætu haft ávinning af tíðara eftirliti með INR, nákvæmri skammtaáðlögun að æskilegu INR og meðferð í styttri tíma. Benda skal sjúklingum á aðferðir til að lágmarka hættu á blæðingum og að láta lækna strax vita af öllum einkennum blæðinga.

Nauðsynlegt er að hafa eftirlit með INR og minnka eða sleppa skömmtum í samræmi við INR gildi, í samráði við ráðleggingar Blæðara- og storkumeinamiðstöðvar LSP ef þörf krefur. Ef INR reynist of hátt, skal minnka skammtinn eða hætta meðferð með warfaríni; stundum getur verið nauðsynlegt að snúa blóðþynningunni. Mæla skal INR innan 2–3 daga til að tryggja að það sé lækkandi.

Gæta skal varúðar við samhliðanotkun lyfja er hindra samloðun blóðflagna vegna aukinnar hættu á blæðingu.

Blæðing

Blæðing getur bent til þess að of stór skammtur af warfaríni hafi verið tekinn. Sjá ráðleggingar um meðferð við blæðingu í kafla 4.9.

Óvænta blæðingu við ráðlagða þéttni skal ávallt rannsaka og hafa eftirlit með INR.

Blóðþurrðarslag

Blóðþynning eftir blóðþurrðarslag eykur hættuna á síðari blæðingu inn í fleygdrepið í heilanum. Hjá sjúklingum með gáttatíf er ávinningur af langtímameðferð með warfaríni, en hættan á endurteknu blóðreki snemma er lítil og því réttlátanlegt 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.

Skurðaðgerðir, þar á meðal tannaðgerðir

Þegar um er að ræða tanndrátt og aðrar skurðaðgerðir skal gæta varúðar og stilla INR-gildi að því marki sem hentar fyrir aðgerðina (við tanndrátt og minniháttar skurðaðgerðir án hættu á alvarlegum blæðingum er oft miðað við $2,2 \pm 0,2$).

Ef um er að ræða meiriháttar skurðaðgerðir og aðgerðir þar sem skera þarf í líffæri skal útbúa einstaklingsaðlagða meðferðaráætlun fyrir warfarín.

Þegar um er að ræða 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 litlum 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 sjúklinga með virk magasár. Slíka sjúklinga skal skoða reglulega og upplýsa um hvernig þeir eigi að þekkja blæðingu og hvað gera skuli ef blæðing kemur fram.

Milliverkanir

Mörg lyf og margar fæðutegundir hafa milliverkanir við warfarín og hafa áhrif á prótrombín tíma (sjá kafla 4.5). Allar breytingar á lyfjanotkun, þ.m.t. sjálfsmeðferð með lausasölulyfjum, auka þörf á eftirliti með INR. Sjúklingar skulu fá fyrirmæli um að upplýsa lækinn áður en taka annarra lyfja er hafin, þ.m.t. lausasölulyf, náttúrulyf eða vítamín.

Skjaldkirtilssjúkdómar

Hraði warfarínubrotta ræðst af ástandi skjaldkirtils. Því skal hafa nákvæmt eftirlit með sjúklingum með of- eða vanstarfsemi í skjaldkirtli þegar meðferð með warfaríni er hafin.

Aðrar aðstæður þar sem skammtabreytingar geta verið nauðsynlegar

Eftirtalin atriði geta einnig ýkt áhrif warfaríns og gert skammtaminnkun nauðsynlega:

- þyngdartap
- bráð veikindi (þar á meðal sýkingar)
- reykbindindi

Eftirtalin atriði geta dregið úr áhrifum warfaríns og gert skammtastækkun nauðsynlega:

- þyngdaraukning
- niðurgangur
- uppköst

Ýmsir þættir geta breytt meðferðaráhrifum warfaríns, svo sem:

- hjartabilun með blóðríkislifrarkvilla (e. congestive hepatopathy)
- mjög lítil eða mjög mikil inntaka K-vítamíns vegna breytinga á matarvenjum (t.d. þegar skipt er yfir í grænmetisfæði eða farið í stranga megrun) eða af völdum vanfrásogs
- vanfrásog af öðrum orsökum.

Önnur varnaðarorð

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

Erfðaupplýsingar

Brotthvarf warfaríns er hægara hjá sjúklingum með ákveðnar stökkbreytingar í geni sem kóðar fyrir CYP2C9-umbrotsensím (S)-warfaríns. Þessir sjúklingar þurfa lægri viðhaldsskammt og eiga á hættu að fá miklar blæðingar ef gefinn er stór upphafsskammtur. Að auki tekur lengri tíma að ná nýjum virknimörkum eftir að skammtar hafa verið aðlagðir. Einnig geta sjúklingar með erfðabreytileika í VKORC1-ensími þurft minni skammta vegna aukins næmis fyrir warfaríni (sjá kafla 4.2, 5.1 og 5.2). Ef fjölskyldutengsl við þennan fjölbreytileika eru þekkt er ástæða til að gæta sérstakrar varúðar.

Æðakölkunar- og húðdrepskvilli (calciophylaxis)

Æðakölkunar- og húðdrepskvilli er mjög sjaldgæft heilkenni æðakölkunar með húðdrepum og hárrum dánartíðni. Þetta ástand sést aðallega hjá sjúklingum í skilun með nýrnasjúkdóm á lokastigi eða sjúklingum með þekkta áhættuþætti svo sem prótein-C eða prótein-S skort, blóðfosfathækkun, óeðlilega blóðkalsíumhækkun eða blóðalbúmín-lækkun. Mjög sjaldgæf tilvik æðakölkunar- og húðdrepskvilla hafa sést hjá sjúklingum sem nota warfarín, einnig þeim sem ekki eru með

nýrnasjúkdóm. Ef æðakölkunar- og húðdrepskvilli greinist skal hefja viðeigandi meðferð og íhuga að hætta meðferð með warfaríni.

Nýrnakvilli tengdur segavörn

Bráður nýrnaskaði getur komið fram hjá sjúklingum með breytta starfshæfni gaukla (altered glomerular integrity) eða með sögu um nýrnasjúkdóm, hugsanlega tengdur tímabilum óhóflegrar segavarnar og blóðmigu. Tilkynt hefur verið um nokkur tilvik hjá sjúklingum sem voru ekki með nýrnasjúkdóm. Náð eftirlit, þar með talið mat á nýrnastarfsemi, er ráðlagt hjá sjúklingum með INR gildi umfram meðferðargildi og blóðmigu (einnig smásæja).

Hjálparefni

Mjólkursykur/laktósi

Sjúklingar með arfgengt galaktósaóþol, algjöran laktasaskort eða glúkósa-galaktósa vanfrásog, sem er mjög sjaldgæft, skulu ekki taka lyfið.

Natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Warfarín hefur þröngt skammtabil og nauðsynlegt er að gæta varúðar við alla samhliðameðferð. Skoða skal sérstakar ráðleggingar í upplýsingar um einstök lyf fyrir alla samhliðameðferð, varðandi aðlögun skammta af warfaríni og eftirlit með meðferð. Ef engar upplýsingar liggja fyrir skal hafa möguleika á milliverkun í huga. Íhuga skal aukið eftirlit þegar einhver ný meðferð er hafin ef einhver vafi leikur á umfangi milliverkunar.

Brotthvarf warfaríns fer aðallega fram með umbrotum. CYP2C9 er það ensím sem hefur mest áhrif á umbrot (S)-warfaríns, og fyrir (R)-warfarín eru það CYP1A2 og CYP3A4. Hættan á lyfjahvarfamilliverkunum er því fyrst og fremst til staðar þegar um er að ræða lyf sem umbrotna fyrir tilstilli sama ensíms eða lyf sem verka með því að örva eða hamlar viðkomandi ensími.

Þar sem warfarín er mikið próteinbundið er einnig hættan á milliverkunum vegna tilfærslu frá bindiseti plasmapróteina.

Erfitt getur verið að segja til um hrein áhrif milliverkana og þau geta einnig breyst með tímanum. Við innleiðingu og lok meðferðar með öðrum lyfjum eða við skammtaaðlögun annarra lyfja er því mælt með auknu eftirliti með svörum við meðferð þar til jafnvægi er náð á ný.

Í eftirfarandi töflu má finna einhverjar upplýsingar um viðbúin áhrif annarra lyfja á warfarín.

Milliverkandi lyf	Áhrif við innleiðingu lyfs	Áhrif við lok meðferðar með lyfi
Lyf sem örva CYP1A2, CYP2C9 eða CYP3A4	Minnkuð plasmabéttni warfaríns með hættu á að fara undir meðferðarmörk.	Aukin plasmabéttni warfaríns með hættu á að fara yfir meðferðarmörk.
Lyf sem hamlar (hvarfefni) CYP1A2, CYP2C9 eða CYP3A4	Aukin plasmabéttni warfaríns með hættu á að fara yfir meðferðarmörk.	Minnkuð plasmabéttni warfaríns með hættu á að fara undir meðferðarmörk.

Milliverkanir fyrir tilstilli ensímhömlunar eru háðar þéttni. Hámarks milliverkanir eiga sér stað þegar jafnvægi hvort tveggja hamlandi lyfs og warfaríns hefur verið náð. Hægt er að hafa áhrif á milliverkanir með því að aðlaga skammta hamlandi lyfsins.

Milliverkanir fyrir tilstilli örvunar ensíma sem koma að umbrotum lyfja eru bæði þéttni- og tímaháðar. Milliverkanir aukast þar til nýrri jafnvægisþéttni viðkomandi ensíms hefur verið náð. Áætla má um það bil þrjár vikur þar til jafnvægisþéttni er náð, að viðbættum tíma þar til jafnvægi ensímörvandi lyfs

er náð. Ef meðferð með ensímörvandi lyfi er hætt/breytt tekur jafnlangan tíma þar til örvun lýkur/breytist.

Lyf sem ekki má nota

Samhliða notkun lyfja sem notuð eru við meðferð eða fyrirbyggjandi meðferð gegn blóðsega, eða annarra lyfja með aukaverkanir á blóðstorknun getur aukið lyfjafraeðileg áhrif warfaríns og aukið hættu á blæðingu.

Ekki má nota fíbrínleysandi lyf svo sem streptókínasa, reteplasa, alteplasa, tenekteplasa og úrókínasa hjá sjúklingum sem fá warfarín.

Jóhannesarjurt (*Hypericum perforatum*)

Lyf sem skal forðast ef unnt er

Dæmi um lyf sem draga úr áhrifum warfaríns (lækkuð INR-gildi)	
Mikil áhrif / forðast skal þessa samsetningu	
- fenazón	Rannsókn á fimm sjúklingum sem fengu warfarín sýndi að fenazón lækkaði plasmabéttni warfaríns um u.þ.b. helming. Verkunarhátturinn skýrist líklega af örvun umbrotsensíma.
- jóhannesarjurt	Aukin umbrot warfaríns fyrir tilstilli örvunar á CYP3A4, CYP1A2 og CYP2C9. Þessi ensímörvun er breytileg milli ólíkra lyfjablanda jóhannesarjurtar og hugsanlega einnig milli mismunandi framleiðslulota sömu vöru. Forðast skal þessa samsetningu (sjá kafla 4.3).

Dæmi um lyf sem auka áhrif warfaríns (hækkuð INR-gildi)	
Mikil áhrif / forðast skal þessa samsetningu	
- segavarnarlyf/lyf sem hamla samloðun blóðflagna, svo sem abcixímab, tírofíban, eptifibatíð, klópídógrél og heparín	Auka blæðingarhættu með ýmsum hætti.
- celecoxíb	Tilvik sem greint hefur verið frá eftir markaðssetningu gefa til kynna að aldraðir sjúklingar séu sérstaklega viðkvæmir. Verkunarháttur er líklega samkeppnishömlun CYP2C9.
- flúoróúracíl - kapecítabín	Minnkuð umbrot warfaríns (fyrir tilstilli stýrðrar fækkunar á CYP2C9). Kapecítabín: Í rannsókn hjá fjórum krabbameinssjúklingum sem fengu þrjár meðferðarlotur með 1250 mg/m ² af kapecítabíni kom fram 57% aukning á AUC fyrir (S)-warfarín og 51% aukning á helmingunartíma sömu handhverfu.
- sveppalyf (t.d. flúkónazól, metrónídazól, vóríkónazól, sjá einnig hér á eftir)	Minnkuð umbrot warfaríns (fyrir tilstilli hömlunar á CYP3A4 og CYP2C9). Flúkónazól: Í rannsókn jókst helmingunartími (S)-warfaríns um 275% og (R)-warfaríns um 210%. AUC fyrir (S)-warfarín jókst um 284% og fyrir (R)-warfarín um 207%. Metrónídazól: Í rannsókn kom fram 42% aukning á AUC fyrir handhverfa blöndu warfaríns.

	Vórfkónazól: Við samhliða notkun vórfkónazóls (300 mg tvisvar á sólarhring) og warfaríns (30 mg stakur skammtur) tvöfaldaðist próþrombíními því sem næst.
- sértækir serótónínenduruppptökuhæmlar (SSRI-lyf) (t.d. flúoxetín, flúvoxamín, sertralín, paroxetín)	Faraldsfræðilegar rannsóknir sýndu aukna blæðingarhættu við samhliða notkun SSRI-lyfja og warfaríns. Flúoxetín: Talið er að flúoxetín hamli CYP2C9, ensíminu sem stuðlar að umbrotum (S)-warfaríns. Að auki eru bæði flúoxetín og warfarín mjög bundin albúmíni og samhliða notkun lyfjanna getur leitt til þess að þau flytji hvort annað af bindiseti próteinsins. Flúvoxamín: Tveggja vikna samhliða gjöf warfaríns og flúvoxamíns olli 98% hækkun á plasmabéttni warfaríns.
- ímatíníð	Minnkuð umbrot warfaríns fyrir tilstilli hömlunar á CYP2C9, CYP2D6 og CYP3A4.
- leflúnómíð	Minnkuð umbrot warfaríns fyrir tilstilli hömlunar á CYP2C9. Í nokkrum tilfellarannsóknum komu fram greinilegar hækkunir á INR-gildum.
- noskapín	Greint hefur verið frá auknum áhrifum warfaríns við samhliða meðferð með noskapíni. Því skal fylgjast náið með sjúklingum sem fá meðferð með warfaríni þegar meðferð með noskapíni er hafin eða henni hætt. Þennan verkunarhátt má hugsanlega rekja til minnkaðra umbrota warfaríns fyrir tilstilli hömlunar á CYP2C9 og CYP3A4.
- bólgueyðandi gigtarlyf (NSAID-lyf), þar á meðal asetýlsalisýlsýra og fenýlbútazón	Samkeppnishömlun á umbrotum warfaríns fyrir tilstilli CYP2C9. Hindrun á samloðun blóðflagna. Magasár. Tilfærsla warfaríns frá plasmapróteinum.
- simvastatín	Í rannsókn hjá 29 sjúklingum sem fengu stöðugan warfarínskammt jukust meðalgildi INR um 27% og meðalskammtur warfaríns lækkaði um 9% í kjölfar innleiðingar simvastatíns. Verkunarháttur er líklega samkeppni um umbrot sem miðlað er af CYP3A4.
- súlfametoxazól	Hömlun á umbrotum warfaríns. Tilfærsla warfaríns af bindiseti plasmapróteina.
- tamoxífen	Verkunarháttur óþekktur.
- testósterón	Áhrif á storkupætti, nýmyndun í lifur og samkeppni um bindiset plasmapróteina.

Eftirtalin dæmi skal einnig forðast eða gefa með varúð ásamt auknu eftirliti, bæði klínísku og með mælingum:

- Súlfínþýrazón
- Trombínhemlar svo sem bívalirúdín, dabigatran
- Dípýridamól
- Fondaprinux, rívaroxaban
- Prostacyklín
- Önnur lyf sem hindra blæðingastöðvun, blóðstorknun eða virkni blóðflagna

Litlir skammtar af acetýlsalicýlsýru samhliða warfaríni geta gegnt hlutverki hjá sumum sjúklingum en hætta á blæðingum í meltingarvegi er aukin. Warfarín má í upphafi gefa með heparíni í upphafsmeðferð við blóðsega, þar til INR hefur náð réttu bili.

Lyf sem hafa miðlungsmikil áhrif

Dæmi um lyf sem draga úr áhrifum warfaríns (lækkuð INR-gildi)	
Miðlungsmikil áhrif	
<ul style="list-style-type: none"> - aprepítant - ákveðin veirulyf (t.d. nevírapín, rítónavír) 	<p>Örvun á CYP2C9, sem eykur umbrot (S)-warfaríns.</p> <p>Aprepítant: Þriggja daga meðferð með aprepítanti (125 mg á degi 1, 80 mg á degi 2 og 3) hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum þar sem skammtaaðlögun að stöðugum skammti warfaríns hafði verið náð leiddi til 34% lækkunar á lægstu þéttni (S)-warfaríns og 14% lækkunar á INR-gildum. Notið með varúð eða leitið annarra meðferðarúrræða.</p>
<ul style="list-style-type: none"> - bósentan 	<p>Örvun á CYP3A4 og hugsanlega einnig CYP2C9, sem eykur umbrot warfaríns.</p>
<ul style="list-style-type: none"> - kólestryramín 	<p>Dregur úr frásogi warfaríns og truflar þarmalifrarhringrás.</p>
<ul style="list-style-type: none"> - ákveðin sýklalyf (t.d. díkloxacillín og rífampisín) 	<p>Aukin umbrot warfaríns fyrir tilstilli örvunar ensíma.</p> <p>Rífampisín: Stórir skammtar af warfaríni (20 mg/sólarhring eða meira) geta verið nauðsynlegir til að viðhalda nægilegri blóðþynningu og íhuga skal að minnka skammtinn um 50% 1–2 vikum eftir að notkun rífampisíns hefur verið hætt. Mælt er með nánu eftirliti með INR-gildum fyrstu vikunnar eftir að meðferð með rífampisíni hefst og lýkur.</p>
<ul style="list-style-type: none"> - flogaveikilyf (t.d. karbamazepín, fenýtóín, fosfenýtóín) - barbitúrsýrusambönd, svo sem fenóbarbital - amínóglútetímíð 	<p>Aukin umbrot warfaríns (fyrir tilstilli örvunar ensíma).</p> <p>Fenýtóín: Getur aukið umbrot warfaríns, hugsanlega með því að örva CYP2C9, og af þeim sökum getur samhliða gjöf í lengri tíma dregið úr áhrifum warfaríns. Þó skal hafa í huga að þessi samsetning getur í byrjun aukið áhrif warfaríns vegna tilfærslu warfaríns af bindiseti plasmapróteina, sjá hér fyrir neðan.</p>
<ul style="list-style-type: none"> - darúnavír - dísópyramíð - flúcloxacillín, cloxacillín - gríseofúlvín 	<p>Verkunarháttur óþekktur. Einnig hefur verið greint frá gagnstæðum áhrifum fyrir flest þessi lyf, sjá hér fyrir neðan.</p>
<ul style="list-style-type: none"> - azatíoprín - merkaptópúrín 	<p>Minnkað frásog og aukin umbrot warfaríns.</p>
<ul style="list-style-type: none"> - fýtómenadíón (K-vítamín) - menadíól (K3-vítamín) 	<p>Dregur úr segavarnandi áhrifum warfaríns.</p>
<ul style="list-style-type: none"> - míanserín 	<p>Getur örvað umbrot warfaríns.</p>

Dæmi um lyf sem auka áhrif warfaríns (hækkuð INR-gildi)	
Miðlungsmikil áhrif	
<ul style="list-style-type: none"> - atazanavír - fosamprenavír 	<p>Aukin þéttni warfaríns vegna samkeppni um CYP3A4-miðluð umbrot/hömlun á umbrotum warfaríns fyrir tilstilli CYP3A4.</p>
<ul style="list-style-type: none"> - amíódarón 	<p>Hamlar umbrotum warfaríns. Áhrifin koma</p>

	smám saman fram á fyrsta mánuði meðferðar. Áhrifin geta varað í allt að þrjú mánuði eftir að meðferð með amíódaróni lýkur. Mælt er með að minnka skammt warfaríns um 25% við upphaf samhliða meðferðar með amíódaróni. Þörf getur verið á frekari skammtaaðlögun á fyrstu fjórum vikunum og mælt er með nánu eftirliti með INR-gildum. Ef meðferð með amíódaróni er hætt dregur smám saman úr milliverkun. Hugsanlega þarf að auka skammta warfaríns smám saman.
- danazól	Hömlun á umbrotum warfaríns og/eða bein áhrif danazóls á blóðstorknun og fíbrínleysandi kerfi.
- flúvastatín	Hömlun á umbrotum warfaríns fyrir tilstilli CYP2C9.
- míkónazól	Minnkun á innri úthreinsun og hækkun á óbundna hluta warfaríns í plasma. Hömlun á umbrotum warfaríns fyrir tilstilli CYP450.
- parasetamól	Hömlun á umbrotum warfaríns. Áhrif á myndun storkupátta.
- amitriptylín	Minnkuð umbrot warfaríns. Aukið frásog warfaríns.
- címetidín - dísulfíram - makrólíðar (t.d. azitrómýsín, erytrómýsín, klarítrómýsín) - sveppalyf (t.d. ítrakónazól, ketókónazól) - klóramfeníkól	Minnkuð umbrot warfaríns.
- própafenón	Minnkuð úthreinsun warfaríns.
- prótonpumpuhamlar (t.d. ómeprazól, pantóprazól, lansóprazól, rabeprazól, esómeprazól)	Minnkuð umbrot hinnar minna virku R handhverfu warfaríns.
- etakrynsýra	Tilfærsla warfaríns frá plasmapróteinum.
- fenýtóín, fosfenýtóín	Tilfærsla warfaríns af bindiseti plasmapróteina getur valdið auknum áhrifum warfaríns í byrjun. Til lengri tíma getur fenýtóín/fosfenýtóín hins vegar dregið úr áhrifum warfaríns, sjá hér að ofan.
- gemfíbrózíl	Minnkuð umbrot warfaríns. Tilfærsla warfaríns af bindiseti plasmapróteina.
- skjaldkirtilhormón (levótýroxín, líótýrónín)	Aukin umbrot K-vítamínháðra storkupátta.
- penisillín (t.d. amoxicillín, cloxacillín) - kínólón (t.d. cíprófloxasín, norfloxasín) - dextróprópoxyfen - dísópyramíð - flútamíð - glúkósamín - ífosfamíð - mesna - prednisólón/prednisón - rófecoxíb - rósúvastatín - tramadol	Verkunarháttur óþekktur. Dísópýramíð/cloxacillín: Einnig hefur verið greint frá gagnstæðum áhrifum, sjá hér fyrir ofan. Glúkósamín: Greint hefur verið frá hækkuðum INR-gildum hjá sjúklingum sem taka glúkósamín og K-vítamínhemla. Því skal fylgjast náið með sjúklingum sem fá meðferð með K-vítamínhemlum til inntöku þegar glúkósamínmeðferð er innleidd eða henni hætt.

Aðrar milliverkanir

Áfengi	Hófleg áfengisnotkun breytir ekki áhrifum
---------------	---

	warfaríns. Langvarandi og mikil áfengisnotkun getur aukið eða dregið úr áhrifum warfaríns með því að trufla umbrot þess.
Jurtalyf	
- jóhannesarjurt	Forðast skal þessa samsetningu (sjá hér fyrir ofan og kafla 4.3).
Matvæli	
- matvæli með miklu K-vítamíninnihaldi, svo sem hvítkál, brokkolí, avókadó og spínat	Getur dregið úr segavarnandi áhrifum warfaríns með beinni andverkun eða með því að breyta frásogi warfaríns. Mikill breytileiki milli daga í neyslu K-vítamínríkra matvæla getur valdið vandamálum við rétta skammtaáðlögun. Eðlilegur breytileiki í inntöku K-vítamínríkrar fæðu truflar venjulega ekki áhrif warfaríns.
- trönuber	Aukin áhrif warfaríns. Tilkynt hefur verið um dauðsfall vegna innvortis blæðinga eftir samhliða gjöf warfaríns og óþekktis magns af trönuberjasafa.
Vítamín og fæðubótarefni	
- hjáensím Q10	Minnkuð áhrif warfaríns vegna svipaðrar efnafræðilegrar uppbyggingar hjáensíms Q10 og K2-vítamíns
- fæðubótarefni; A-vítamín, E-vítamín	Aukin áhrif warfaríns. Verkunarháttur óþekktur.

Fleiri lyf sem vitað er að hafa milliverkanir við warfarín sem hafa klíniska þýðingu.

Dæmi um lyf sem auka áhrif warfaríns
allópúrínól, erlotíní, metýlfenidat, zafírlúkast, fíbröt
Dæmi um lyf sem draga úr áhrifum warfaríns
primídón, getnaðarvarnarlyf til inntöku
Dæmi um lyf með breytileg áhrif
barksterar

Aðrar lyfjamilliverkanir

Breiðvirk sýklalyf geta aukið áhrif warfaríns með því að skerða þarmaflóruna sem framleiðir K-vítamín. Á svipaðan hátt getur orlistat dregið úr frásogi K-vítamíns. Kólestryramín og súkralfat geta hugsanlega dregið úr frásogi warfaríns.

Mörg önnur náttúrulyf og fæðubótarefni hafa fræðilega áhrif á warfarín; færstar hafa þessar milliverkanir hins vegar verið sannreyndar. Sjúklingar skulu almennt forðast töku allra náttúrulyfja eða fæðubótarefna á meðan þeir taka warfarín og skal þeim sagt að láta lækinn vita af slíkri notkun vegna þess að aukin tíðni eftirlits gæti verið ráðlögð.

Rannsóknaniðurstöður

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

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Á grundvelli reynslu af notkun hjá mönnum veldur warfarín fæðingargöllum og fósturlátum við gjöf á meðgöngu.

Warfarín fer hratt yfir fylgju. Notkun warfaríns á meðgöngu er ekki ráðlögð nema slíkt sé algerlega nauðsynlegt, og ekki má nota warfarín á fyrsta þriðjungi meðgöngu og á síðustu fjórum vikum

meðgöngu (sjá kafla 4.3). Warfarín getur valdið alvarlegri vansköpun, fósturblaðingum og fósturdaða.

Notkun warfaríns á meðgöngu getur leitt til warfarínheilkennis hjá fósttri (fetal warfarin syndrome), sem er heilkenni sem líkist heilkenni kölkunarbrjóskekkrar (chondrodysplasia punctata-like syndrome), og einkennist af vanvexti nefbeins, brjóskeplum (stippled cartilage) sem koma fram á röntgenmynd (einkum í hrygg og í beinum útlíma, fingra og taa (tubular bones)), smáum fingrum og höndum, sjóntaugarvisnun, skýi á auga sem veldur blindu að hluta eða öllu leyti, vaxtarskerðingu og greindarskerðingu, og höfuðsmæð (microcephaly).

Við sérstakar aðstæður getur sérfræðilæknir íhugað meðferð.

Brjóstagjöf

Warfarín skilst út í brjóstamjólk en ekki er búist við áhrifum á börn sem eru á brjósti við notkun meðferðarskamta af warfaríni. Warfarín má nota samhliða brjóstagjöf.

Frjósemi

Konur sem geta eignast börn skulu nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með warfaríni stendur.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

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

4.8 Aukaverkanir

Meðferð með warfaríni getur valdið blæðingum, í sumum tilvikum alvarlegum, frá hvaða líffæri sem er, þ.m.t. blóðnasir, blóðhósti, blóð í þvagi, tannholdsblæðing, margúlar, blæðing frá leggöngum, blæðing undir táru, blæðing í meltingarvegi, heilablæðing og langvarandi og mikil blæðing í kjölfar skurðaðgerðar eða áverka. Greint hefur verið frá blæðingum sem leiða til dauða, sjúkrahússinnlagnar eða blóðgjafar hjá sjúklingum í langtíma meðferð með segavarnarlyfjum.

Eftirfarandi eru óháðir áhættuþættir fyrir meiriháttar blæðingu meðan á segavarnarmeðferð með warfaríni stendur:

- hár aldur
- meðferðarákefð
- fyrri heilablæðing
- fyrri blæðing í meltingarvegi.

Einstaklingar með erfðafræðileg afbrigði fjölbreytiensímanna CYP2C9 og VKOR (sjá kafla 4.2, 4.4, 5.1 og 5.2), sem valda auknu næmi fyrir warfaríni, eru í aukinni hættu á að fá óhófleg segavarnaráhrif meðan á warfarínmeðferð stendur, sem getur aukið hættu á blæðingatengdum fylgikvillum. Fylgjast skal náið með gildum blóðrauða og INR.

Mjög algengar ($\geq 1/10$)
Algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)
Sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)
Mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$)
Koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$)
Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum)

MedDRA líffæraflokkur	Aukaverkanir	Tíðni
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Hiti	Ekki þekkt

Blóð og eitlar	Blæðing frá hvaða líffæri sem er	Mjög algengar
	Aukið næmi fyrir warfaríni í kjölfar langtímameðferðar	Algengar
	Blóðleysi	Sjaldgæfar
Ónæmiskerfi	Ofnæmi	Koma örsjaldan fyrir
Efnaskipti og næring	Æðakölkunar- og húðdrepskvilli (e. calciphylaxis)	Ekki þekkt
Taugakerfi	Heilablæðing; innanbasts margúll í heila	Ekki þekkt
Æðar	Heilkenni fjólublárra tóa (e. blue toe syndrome)	Koma örsjaldan fyrir
	Blæðing	Ekki þekkt
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Fleiðruholsblæðing, blóðnasir	Ekki þekkt
Meltingarfæri	Niðurgangur; ógleði; uppköst	Sjaldgæfar
	Sortusaur	Koma örsjaldan fyrir
	Blæðing í meltingarvegi; blæðing í endaparmi; blóðuppköst; brisbólga; kviðverkir (í kjölfar blæðinga)	Ekki þekkt
Lifur og gall	Gula; starfstruflun í lifur	Mjög sjaldgæfar
Húð og undirhúð	Útbrot; hármisur; fleygdrep og húðdrep; ofsakláði, kláði	Mjög sjaldgæfar
	Purpuri; þrútnir rauðir húðfleckir sem þróast yfir í flekkblæðingu	Ekki þekkt
Nýru og þvaggfæri	Blóð í þvagi; nýrnakvilli tengdur segavörn (sjá kafla 4.4)	Ekki þekkt
Rannsóknaniðurstöður	Óútskýrð lækkun blóðkornaskila; lækkun blóðrauða	Ekki þekkt

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu til Lyfjastofnunar, www.lyfjastofnun.is.

4.9 Ofskömmun

Einkenni

Aðaláhrif ofskömmunar warfaríns eru hækkun INR-gildi og hætta á blæðingum í kjölfarið. Hækkun INR-gilda er í samræmi við helmingunartíma storkupáttar VII, sem venjulega kemur fram innan 24 klukkustunda og nær hámarki á bilinu 36 til 72 klukkustundum eftir inntöku.

Klínísk einkenni koma fram nokkrum dögum eða vikum eftir inntöku og geta m.a. verið blóðnasir, blæðing úr tannholdi, fölvi, margúlar umhverfis liði og rasskinnar og blóð í þvagi og hægðum. Önnur einkenni geta verið bakverkur, blæðing úr vörum, blæðing í slímhúð, kviðverkir, uppköst og depilblæðingar. Síðkomin einkenni eru lömum vegna heilablæðingar og að lokum blæðingarlost og dauði.

Meðferð

Ráðlagt er að hafa samband við Eitrunarmiðstöð.

Magaskolun ef ástæða þykir til. Íhuga má meðferð með lyfjakolum (50 g fyrir fullorðna; 1 g/kg fyrir börn) innan einnar klukkustundar eftir inntöku skammta yfir 0,25 mg/kg eða skammta yfir meðferðarskömmtum sjúklingsins.

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 (K₁-vítamín) 10–20 mg fyrir fullorðna (250 míkróg/kg fyrir börn) með hægri inndælingu í bláæð.

Þegar æskilegt er að ná fljótt aftur blóðþynningu (t.d. lokuskipti) skal gefa prótrombínþykkni (þætti II, VII, IX og X) 30–50 einingar/kg eða (ef þykkni er ekki fáanlegt) ferskt frosið plasma 15 ml/kg.

Fylgjast skal með INR til að ákveða hvenær hefja eigi venjulega meðferð aftur. Þar sem helmingunartími warfaríns er 20–60 klukkustundir skal fylgjast með sjúklingnum í nokkra daga. Ávallt skal hafa samband við sérfræðing í blóðstorknun ef vafi leikur á.

Hjá sjúklingum á langtímameðferð með warfaríni án mikilla blæðinga

- INR > 8,0; engin blæðing eða smávægileg blæðing - hættið notkun warfaríns og gefið fýtómenadíón (K₁ vítamín) 0,5–1 mg fyrir fullorðna, 0,015–0,030 mg/kg (15–30 míkróg/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 með notkun innrennslislausnarinnar 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 warfarínmeðferð, 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 (prótrombín tíma) 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 K₁-vítamín (fýtómenadíón) ef:
 - a) engin virk blæðing er til staðar og sjúklingurinn hefur tekið inn meira en 0,25 mg/kg EÐA
 - b) prótrombín tíminn hefur þegar lengst verulega (INR > 4,0).

Skammtur fyrir fullorðna af K₁ vítamíni er 10–20 mg til inntöku (250 míkróg/kg líkamsþyngdar fyrir börn). Ekki gefa K₁ vítamín fyrr en minnst 4 klst. eftir gjöf lyfjakola. Endurtakið INR mælingu eftir 24 klst. og íhugið frekari gjöf K₁ vítamíns.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: segavarnarlyf, K-vítamín hemlar, ATC-flokkur: B01AA03

Warfarín er samtengt segavarnarlyf af kúmaríngerð. Warfarínnatríum er auðleysanlegt salt sem hægt er að gefa bæði til inntöku og með inndælingu. Warfarínið í warfarín töflum er einnig handhverfa (S)-warfaríns og (R)-warfaríns.

Warfarín virkjar segavarnandi áhrif með því að hindra ferli K-vítamíns. K-vítamín er nauðsynlegt til að ljúka myndun storkuþátta II, VII, IX og X í lifur. Til að þessir storkuþættir geti orðið virkir í storknun þarf karboxýltenging glútamínsýru að eiga sér stað í storkuþáttunum. Það gerist með þeim hætti að K-vítamín redúktasi byrjar á því að afoxa K_1 -vítamín (úr fæðu) í KH_2 -vítamín. KH_2 -vítamín er síðan oxað í K-vítamín 2,3-epoxíð með efnahvarfi þar sem glútamínsýra úr storkuþáttum II, VII, IX og X (ásamt storkuhemlunum C-próteini og hjálparþætti þess, S-próteini) er karboxýleruð. K-vítamín 2,3-epoxíð er síðan afoxað aftur í K_1 með hjálp K-vítamín epoxíðredúktasa. Warfarín hindrar K-vítamín epoxíðredúktasa (VKOR), og að vissu marki K-vítamín redúktasa, og hamlar þannig umbreytingu K-vítamín 2,3-epoxíðs aftur í K_1 -vítamín og KH_2 -vítamín, sem aftur leiðir til færri virkra storkuþátta.

Sýnt hefur verið fram á að erfðafræðilegur munur á geni sem stjórnar K-vítamín epoxíðredúktasa (VKORC1) skiptir máli fyrir nauðsynlegan skammt warfaríns. Í rannsóknum hefur verið greint frá því að stuðullinn tveir eða því sem næst eigi við um muninn milli hæsta og lægsta meðalskammts hópa með mismunandi setröð (e. haplotype). Fólk af hvítum kynþætti skiptist tiltölulega jafnt milli hópanna en einstaklingar af asískum kynþætti eru flestir með gen sem krefjast minni skammta (sjá kafla 4.2, 4.4, 4.8 og 5.2).

Helmingunartími storkuþátta er á bilinu 4–7 klst. fyrir storkuþátt VII til 50 klst. fyrir storkuþátt II. Þetta þýðir að líkaminn nær fyrst nýju jafnvægi eftir nokkra daga. Segavarnaráhrifin koma fram innan 36 til 72 klst. og hámarksáhrif nást eftir 5–7 daga. Tíminn sem áhrifin vara eftir að meðferð lýkur ræðst af því hversu hratt K-vítamínháðir storkuþættir myndast á ný, en það tekur venjulega 4–5 daga.

5.2 Lyfjahvörf

Frásög

Warfarín frásogast hratt í meltingarfærum og lítill munur er á frásogi milli einstaklinga.

Dreifing

Dreifingarrúmmál warfaríns er tiltölulega lítið, eða 0,14 l/kg. Warfarín hefur mikla próteinbindingu, með 98–99% bindingarhlutfall.

Umbrot

Warfarín í warfarín töflum er handhverf blanda (S)-warfaríns og (R)-warfaríns. Eftir gjöf handhverfu blöndunnar verður altæk útsetning (R)- og (S)-warfaríns svipuð með útsetningarhlutfall S:R um það bil 1:2. Hins vegar sýna rannsóknir á lyfjahvörfum/lyfhrifum að segavarnandi áhrif handhverfrar blöndu warfaríns eru nánast eingöngu af völdum (S)-warfaríns, sem er um það bil 1.000 sinnum öflugra en (R)-warfarín samkvæmt lyfjahvarfa-/lyfhrifalíkani. Umbrotsefnin sem myndast í lifur eru annaðhvort óvirk eða mjög lítið virk. R- og S-hverfur eru umbrotnar eftir tveimur ólíkum leiðum þannig að hvor hverfa stuðlar að myndun tveggja ólíkra alkóhóla. (S)-warfarín er aðallega umbrotið fyrir tilstilli CYP2C9 og (R)-warfarín aðallega af hálfu CYP1A2 og CYP3A4. Sjúklingar með afbrigðilegar gerðir CYP2C9, svo sem genasamsæturnar CYP2C9*2 og CYP2C9*3 brjóta (S)-warfarín ekki eins vel niður og eru því í aukinni hættu á óhóflegri blóðþynningu og blæðingarkvillum. Nánari upplýsingar eru í kaflanum „Sérstakir sjúklingahópar“ hér á eftir.

Brotthvarf

Warfarín skilst út sem óvirk umbrotsefni í galli, eftir það frásogast þau aftur og hverfa brott með þvagi. Helmingunartími brotthvarfs fyrir warfarín er 20 til 60 klukkustundir. Helmingunartími (R)-warfaríns er á bilinu 37 til 89 klst. og (S)-warfaríns á bilinu 21 til 43 klst. Úthreinsun (S)- og (R)-warfaríns um nýru er óveruleg (sjá kafla 4.2).

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Úthreinsun (S)-warfaríns eftir inntöku minnkar línulega með hækkandi aldri hjá fullorðnum (sjá kafla 4.2).

Líkamsþyngd

Nauðsynlegur skammtur af warfaríni hækkar um u.þ.b. 11% fyrir hverja 0,25 m² líkamsyfirborðs.

Börn

Úthreinsun (S)-warfaríns eftir inntöku hjá börnum, leiðrétt miðað við þyngd, minnkar úr 18,1 ml/mín./kg hjá börnum fyrir kynþroska í 12,6 ml/mín./kg hjá börnum á kynþroskaskeiði og nær fullorðinsgildum eftir kynþroska. Þetta er í samræmi við þroska lifrar (sjá kafla 4.2).

CYP2C9-arfgerð

Brotthvarf (S)-warfaríns fer einkum fram með umbrotum sem hvötuð eru af CYP2C9-ensíminu. CYP2C9 lýsir erfðafjölbreytni. Samsæturnar *1, *2 og *3 eru algengastar hjá hvíta kynstofninum. Samsæta *1 stuðlar að „eðlilegri“ ensímvirgni. Samsætur *2 og *3 stuðla að skertri ensímvirgni og þar af leiðandi skertri úthreinsun (og lengri helmingunartíma) warfaríns. Mest áberandi minnkun úthreinsunar kemur fram hjá sjúklingum með tvær *3 samsætur. Hjá hvíta kynstofninum er þessi arfgerð til staðar hjá 0,5% þýðisins. Tíðni samsætu og mikilvægi arfgerðar fyrir nauðsynlegan warfarínskammt má sjá hér fyrir neðan.

Hlutfallsleg samsætuþíðni eftir þjóðerni			
	*1	*2	*3
Hvítur kynstofn	74,3%	14,3%	10,9%
Bandaríkjamenn af afrískum uppruna	95,3%	0,0%	0,8%
Japanir	98,4%	0,0%	1,6%

Arfgerð	Sýnileg minnkun nauðsynlegs skammts
*1/*1	0% (viðmið)
*1/*2	20%
*1/*3	34%
*2/*2	36%
*2/*3	57%
*3/*3	78%

Skert nýrnastarfsemi

Nýrnastarfsemi virðist ekki hafa áhrif á altæka útsetningu fyrir warfaríni, en aðrar ástæður eru fyrir sérstökum ráðleggingum um meðferð, sjá kafla 4.2.

Skert lifrarstarfsemi

Skert lifrarstarfsemi getur hamlað myndun storkupátta sem dregur úr umbrotum warfaríns og þannig aukið áhrif warfaríns (sjá kafla 4.2, 4.3 og 4.4).

Engar upplýsingar liggja fyrir um áhrif skertrar lifrarstarfsemi á lyfjahvörf warfaríns. Gert er ráð fyrir aukinni altækri útsetningu þegar um er að ræða miðlungsmikla til alvarlega skerðingu á lifrarstarfsemi.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Engar forklínískar upplýsingar liggja fyrir um almennar eiturverkanir, eiturverkanir á erfðaeftni og krabbameinsvaldandi áhrif, sem talin eru hafa þýðingu fyrir klínískt öryggi, umfram þær upplýsingar sem fram koma annars staðar í samantekt á eiginleikum lyfsins. Aukin tíðni blæðinga og fósturdaða hefur komið fram hjá afkvæmum rotta sem fengu warfarín í skömmtum sem voru 1–500 sinnum stærri en skammtar sem notaðir eru hjá mönnum.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Laktósaeinhýdrat
 Maíssterkja
 Forhleypt sterkja (maís)
 Indígókarmín E132 (1 mg og 3 mg töflur)
 Gult járnnoxíð E172 (1 mg töflur)
 Rautt járnnoxíð E172 (1 mg töflur)
 Erýtrósín E127 (5 mg töflur)
 Áloxíð
 Natríumsterkjuglýkólat tegund A
 Magnesíumsterat
 Hreinsað vatn

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið við lægri hita en 25°C.

Geymið í upprunalegu íláti eða umbúðum.

6.5 Gerð íláts og innihald

Pólýprópýlenílát með innsigliðum pólýetýlenlokum eða pólýprópýlenílát með innsigliðum pólýprópýlenlokum eða þynnupakkningar úr 250 μm /1,37 g/cm^3 PVC, húðuðu með 60 g/m^2 PVdC og bakhlið úr 20 μm /65 gm^2 áli í pakkningum með 7, 14, 21, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120 og 500 töflum.

Magnpakkningar: 10.000 og 100.000 töflur.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Engar sérstakar kröfur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Holland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

IS/1/17/042/01-03

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 16. maí 2017.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

19. júní 2023.