

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Marevan 3 mg tabletti

Marevan forte 5 mg tabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 3 mg tai 5 mg varfariinatriumia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: laktoosimonohydraatti

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

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

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

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

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

Tabletit voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

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

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Oraalisen antikoagulanttihoidon hoitoalueet

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

Muut indikaatiot INR 2,0–3,0.

Aikuiset

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

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

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

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

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

Elektiivinen kirurgia

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

Määritä INR viikko ennen suunniteltua leikkausta.

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

Varfariinihoidon tauon pituus on suhteessa INR-arvoon. Lopeta varfariinilääkitys ennen leikkausta
- 5 vrk aiemmin, jos INR > 4,0

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

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

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

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

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

Pediatriset potilaat

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

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

Maksan vajaatoiminta

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

Munuaisten vajaatoiminta

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

Potilaat, joilla on geneettisesti poikkeava entsyymityyppi

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

Jos potilaalla on CYP2C9-entsyymin CYP2C9*2- tai CYP2C9*3-alleeli, (S)-varfariinin metabolia on

heikentynyt, minkä takia potilas saattaa tarvita pienemmän aloitus- ja ylläpitoannoksen (ks. kohdat 4.4, 4.8, 5.1 ja 5.2).

4.3 Vasta-aiheet

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

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varoitimet

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

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

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

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

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

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

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

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

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

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

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

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

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

Varfariini saattaa lisätä diabeteksen hoidossa käytettävien sulfonyyliureoiden tehoa.

Seuraavien lääkkeiden on raportoitu voimistavan tai heikentävän varfariinin vaikutusta:

Voimistunut vaikutus: allopurinoli, amiodaroni, amoksisilliini, argatrobaani, asetyylisalisyylihappo,

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

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

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

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

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

Rohdosvalmisteista neidonhiuspuu-uute (*Ginkgo biloba*), valkosipuliuute (*Allium sativum*), dong quai-valmiste (*Angelica sinensis* sisältää kumariineja), papaijauute (*Carica papaya*) ja danshen (*Salvia miltiorrhiza*) voivat voimistaa varfariinin vaikutusta. Ginseng (*Panax spp.*) ja mäkikuismauute (*Hypericum perforatum*) puolestaan voivat heikentää vaikutusta. Mäkikuismauutteen vaikutus johtuu sen kyvystä indusoida lääkettä metaboloivia entsyymejä. Mäkikuismauutetta sisältäviä rohdosvalmisteita ei siten suositella käytettäväksi samanaikaisesti varfariinin kanssa. Vaikutus voi kestää jopa 2 viikkoa rohdosvalmisteen käytön lopettamisen jälkeen. Jos potilas käyttää jo mäkikuismauutetta, määritetään INR ja lopetetaan mäkikuismauutteen käyttö. INR voi kohota mäkikuismauutteen lopettamisen seurauksena, joten INR tasoa tulee seurata tarkasti. Varfariinin annostusta voi joutua tarkistamaan.

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

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

4.6 He delmällisyys, raskaus ja ime tys

Raskaus

Varfariini läpäisee istukan. Äidin varfariinihoito aiheuttaa varfariiniembryopatiaa (nenän hypoplasia ja *chondrodysplasia punctata*) organogeneesin aikaan käytettynä (raskausviikot 6–12) ja tämän jälkeenkin keskushermoston kehityshäiriöt ovat mahdollisia. Varfariini voi myös aiheuttaa verenvuotoja sikiölle, millä seikalla on merkitystä etenkin synnytyksen yhteydessä. Varfariiniembryopatian arvioidaan liittyvän 4–6 %:iin raskauksista, jos varfariinia käytetään koko raskauden ajan, ja sen todennäköisyys lisääntyy jos käytetään yli 5 mg:n vuorokausiannoksia. Varfariini on kontraindisoitu raskausviikkoina 6–12 ja viimeisen kolmanneksen puolivälin jälkeen. Raskauden muissa vaiheissa käytöstä aiheutuvat riskit sikiölle on punnittava huolellisesti käyttämättä jättämisestä äidille aiheutuvia riskejä vastaan. Raskaudenaikainen antitromboottinen lääkehoito on suunniteltava yksilöllisesti erikoislääkärin valvonnassa.

Imetys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutusten yleisyysluokat on määritelty seuraavasti:

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

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

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

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

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

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen	Tuntematon
Veri ja imukudos		verenvuodot		Kumariini-nekroosi, purple toe -oireyhtymä	vaskuliitti	
Verisuonisto						kolesteroli-embolia
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina					trakean kalkkeutuminen	
Ruoansulatuselimistö		Pahoinvointi, oksentelu, ripulointi				
Maksa ja sappi					palautuva maksaentsyymien nousu, kolestaattinen hepatiitti	
Iho ja ihonalainen kudokset					palautuva alopekia, ihottumat	kalsifylaksia

	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen	Tuntematon
Sukupuolielimet ja rinnat					priapismi	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat					allergiset reaktiot (yleensä ihottumia)	

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

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

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

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

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

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Lievässä ja hitaasti tapahtuneessa yliannostuksessa hoidoksi riittää yleensä varfariinihoidon tauottaminen. Jos potilas on ottanut suuren määrän varfariinia, vatsantyhjennystä ei vuotokomplikaatioiden riskin vuoksi suositella. Lääkehiiltä annetaan toistuvasti varfariinin

imeytymisen estämiseksi ja enterohepaattisen kierron katkaisemiseksi. Jos lääkehiiltä annetaan, mahdollisesti myöhemmin tarvittava K-vitamiini on annosteltava parenteraalisesti (i.v.). Vuotokomplikaatioiden ilmetessä varfariinivaikutus voidaan kumota K-vitamiinilla, hyytymistekijätiivisteellä tai jääplasmalla. Jos varfariinihoito on aiheellinen myös jatkossa, on suuria yli 10 mg:n K-vitamiiniansioita vältettävä, sillä tämän jälkeen potilas on resistentti varfariinivaikutukselle jopa kahden viikon ajan.

Yliannostusten hoidossa voidaan soveltaa seuraavaa kaaviota:

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Varfariini eli 4-hydroksikumariini on antikoagulantti, joka estää K-vitamiinista riippuvaa hyytymistekijöiden synteesiä. Sen isomeereistä S-varfariini on noin viisi kertaa niin voimakas antikoagulantti kuin R-varfariini. Varfariinin vaikutus perustuu sen kykyyn estää K-vitamiinin pelkistymistä ja toimintaa hyytymistekijöiden II, VII, IX ja X synteesissä. Hoitoannoksin varfariini vähentää K-vitamiinista riippuvien hyytymistekijöiden synteesiä 30–50 % ja heikentää hyytymistekijöiden biologista aktiivisuutta. Varfariinin vaikutuksen täyteen ilmenemiseen kuluu 2–7 vrk, minkä kuluessa jo syntetoidut hyytymistekijät eliminoituvat.

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

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

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

Jakautuminen

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

Biotransformaatio ja eliminaatio

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

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

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

Geotyyppi	Tarvittavan annoksen havaittu pienenevä
*1/*1	0 % (vertailu)
*1/*2	20 %
*1/*3	34 %
*2/*2	36 %
*2/*3	57 %
*3/*3	78 %

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

laktoosimonohydraatti
maissitärkkelys

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

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

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

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

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

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle (ja muut käsittelyohjeet)

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Orion Oyj
Orionintie 1
02200 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

3 mg tabletti: 4758
5 mg tabletti: 4759

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

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

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

12.6.2018