

# VALMISTEYHTEENVETO

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Warfarin Orion Pharma 3 mg tabletti

Warfarin Orion Pharma 5 mg tabletti

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

3 mg tabletti: 1 tabletti sisältää 3 mg varfariinatriumia.

5 mg tabletti: 1 tabletti sisältää 5 mg varfariinatriumia.

Apuaineet: 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 puolittaa.

## 4. KLIINiset TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

- Syvien laskimotukosten ja keuhkoembolisaatioiden hoito ja estohoito.
- Sydäninfarktin sekundaaripreventio 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

#### 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 vajuus (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 antikoagulanttihoidon 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, 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 lyhyempi kuin 4 viikkoa. INR-määritykset on tehtävä useammin, kun muita lääkityksiä aloitetaan tai lopetetaan. Pitkäaikaisseurannassa tehdään INR-tulosten perusteella tarvittavat muutokset kokonaisviikkoannokseen yllä olevan taulukon mukaisesti, minkä jälkeen muutoksen vaikutus varmistetaan mittaamalla INR 1 - 2 viikon kuluttua. Tämän jälkeen mittausvälejä pidennetään jälleen tavoitteena tuo sama 4 viikon seurantaväli.

#### Lapset:

Lasten antikoagulanttihoidon aloituksesta ja seurannasta vastaavat lastentautien erikoislääkärit. Annostelu voidaan toteuttaa seuraavan taulukon mukaan:

I 1. hoitopäivä	jos spontaani INR on 1,0-1,3 aloitusannos on: 0,2 mg/kg p.o.
II 2.-4. hoitopäivät, jos INR on: 1,1 - 1,3 1,4 - 1,9 2,0 - 3,0 3,1 - 3,5	jatkoahoitoannos on: toista aloitusannos 50 % aloitusannoksesta 50 % aloitusannoksesta 25 % aloitusannoksesta

>3,5	tauko, kunnes INR<3,5, sitten jatka 50 % pienemmällä annoksella kuin edellinen annos
III Ylläpitohoito, jos INR on:	toimenpide:
1,1 - 1,4	suurena viikkoannosta 20 %
1,5 - 1,9	suurena viikkoannosta 10 %
2,0 - 3,0	ei muutosta viikkoannokseen
3,1 - 3,5	pienennä viikkoannosta 10 %
>3,5	tauko, kunnes INR<3,5, sitten jatka 20 % pienemmällä annoksella kuin edellinen annos

### 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 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 K<sub>1</sub>-vitamiinia.

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

Jatka 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.

### **4.3 Vasta-aiheet**

- Raskaus (ks. kohta 4.6)
- Verenvuototaipumus (von Willebrandin tauti, hemofiliat, trombositopenia ja trombositien toimintahäiriöt)
- Vaikea maksan vajaatoiminta ja maksakirroosi
- Hoitamaton tai kontrolloimaton verenpainetauti
- Tuore aivoverenvuoto. Muut kallonsisäisille verenvuodoille altistavat tilat kuten aneurysmat.
- Toistuva kaatuilutaipumus, joka johtuu neurologisesta tai muusta terveydellisestä syystä.
- 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 varfariinille tai apuaineille.

#### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

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 tapausselostuksia. Nämä potilaat tarvitsevat normaalitilanteeseen verraten 5 - 20 -kertaisia varfariiniansioita 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.

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 edellisessä kappaleessa kuvatulla tavalla. Samanaikainen varfariinihoito aloitetaan korkeintaan 5 mg:n ansioilla.

Erityistä varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa vanhuspotilaita. Hoitomyöntyvyydestä ja kyvystä noudattaa tarkkoja ohjeita lääkityksen nauttimisessa on syytä varmistautua. Varfariinin maksametabolian 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).

Varfariinin vaikutusta voivat voimistaa kilpirauhasen liikatoiminta, kuume ja kompensoimaton sydämen vajaatoiminta. Kilpirauhasen vajaatoiminnassa varfariinin vaikutus voi heikentyä. Keskeisvaikeassa 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.

Tabletit sisältävät laktoosia (ks. kohta 2). 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

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 maksametabolian. 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 metabolian inhiboivaa lääkitystä, tämä yleensä nopeuttaa varfariinin eliminaatiota. Farmakodynaamisista yhteisvaikutuksista tunnetuimmat liittyvät trombosyytteihin vaikuttavien lääkitysten (asetyyliisalisyylihappo, klopidoogreeli, tiklopidiini, dipyridamoli, useimmat tulehduskipulääkkeet) samanaikaiseen käyttöön altistaen potilaan herkästi vakaville vuotokomplikaatioille. Suuriannoksinen penisilliinihoito voi vaikuttaa samalla tavalla.

K-vitamiinista riippuvaista hyytymistekijäsynteesiä heikentävät ja varfariinin vaikutusta voimistavat eräät lääkkeet: mm. anaboliset steroidit, atsapropratsoli, 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 K<sub>2</sub>-vitamiinia ja tämä johtaa varfariinin vaikutuksen voimistumiseen. Runsas alkoholinkäyttö, johon liittyy maksavaurio voimistaa varfariinin vaikutusta. Tonic-veden sisältämä kiniini voi myös voimistaa varfariinivaikutusta.

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, indometasiini, influenssarokote, interferoni alfa ja beeta, isoniatsidi, itrakonatsoli, kabesitabiini, karboksiuridiini, kefamandoli, kefaleksiini, kefmetatsoli, kefmenoksiimi, kefoperatsoni, kefuroksiimi, ketokonatsoli, kinidiini, kiniini, klaritromysiini, klofibraatti, kloraalihydraatti, kodeiini, latamoksefi, leflunomidi, lepirudiini, levofloksasiini, lovastatiini, metolatsoli, metotreksaatti, metronidatsoli, mikonatsoli (myös oraaligeeli), moksifloksasiini, nalidiksiinihappo, norfloksasiini, ofloksasiini, oksifenbutatsoni, omepratsoli, parasetamoli (vaikutus ilmenee 1 - 2 viikon yhtäjaksoisen käytön jälkeen), piroksikaami, proguaniili, propafenoni, propranololi, rofekoksibi, roksitromysiini, selekoksibi, simetidiini, simvastatiini, siprofloksasiini, sulfafuratsoli, sulfametoksatsoli-trimetopriimi, sulfametitsoli, sulfafenatsoli, sulfiinipyratsoni, sulfofenuuri, sulindaakki, (anaboliset ja androgeeniset) steroidihormonit, syklofosfamidi, tamoksifeeni, tegafuuri, tetrasykliini, tolmentiini, tramadoli, trastutsumabi, troglitatsoni, (dekstro)tyroksiini, tsafirlukasti, tulehduskipulääkkeet (NSAID) (kuten ibuprofeeni, ketoprofeeni, naprokseeni ja diklofenaakki), valproaatti.

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*, vähentää varfariinin eliminaatiota) 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, oliiviöljy, parsakaali, persilja, pinaatti, pistaasipähkinät, punainen merilevä, ruohosipuli, ruusukaali, rypsiöljy, sinapinlehdet, soijapavut, sojaöljy, vesikrassi.

#### 4.6 Raskaus ja imetys

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.

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

#### 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Ei vaikutusta.

#### 4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutusten yleisyysluokat on määritelty seuraavasti:

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

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

Melko harvinainen ( $\geq 1/1000$  ja  $<1/100$ ),

Harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$  ja  $<1/1000$ ),

Hyvin harvinainen ( $<1/10\ 000$ ), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen
Veri ja imukudos		verenvuodot		kumariininekroosi, purple toe -oireyhtymä	vaskuliitti
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina					treakean kalkkeutuminen
Ruuansulatuselimistö		pahoinvointi, oksentelu, ripulointi			
Maksa ja sappi					palautuva maksaentsyymien nousu, kolestaattinen hepatiitti
Iho ja ihonalainen kudos					palautuva alopekia, ihottumat
Sukupuolielimet ja rinnat					priapismi
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat					allergiset reaktiot (yleensä ihottumia)

Yleisesti raportoitu (1 – 10 %) haittavaikutus ovat verenvuodot. Verenvuotoja esiintyy noin 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 varfariiniannoksilla. 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.

#### 4.9 Yliannostus

Lievässä ja hitaasti tapahtuneessa yliannostuksessa hoidoksi riittää yleensä varfariinihoidon tauottaminen kunnes INR on palautunut tavoitetasolle. 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-vitamiiniannoksia 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 <sub>1</sub> -vitamiinia 2,5 mg p.o.
>9.0	Tauotetaan varfariini ja annetaan K <sub>1</sub> -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 <sub>1</sub> -vitamiinia 2 - 4 mg p.o. N. 24 tuntia ennen suunniteltua leikkausta voidaan antaa 1 - 2 mg K <sub>1</sub> -vitamiinia tarvittaessa.
Jos tarvitaan erittäin nopeaa varfariinivaikutuksen kumoamista	
INR-taso	Suositus
Vakava vuoto tai vakava yliannostus (esim. INR>20.0)	Annetaan K <sub>1</sub> -vitamiinia 10 mg hitaana i.v. infuusiona. Vaihtoehtona on jääplasma tai hyytymistekijäkonsentraatti tilanteen vakavuudesta riippuen. K <sub>1</sub> -vitamiinia voidaan tarvittaessa antaa lisää 12 tunnin välein.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

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

Varfariini eli 4-hydroksikumariini on antikoagulantti, joka estää K-vitamiinista riippuvaa hyytymistekijöitten 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 hyytymistekijöitten II, VII, IX ja X synteesissä. Hoitoannoksin varfariini vähentää K-vitamiinista riippuvien hyytymistekijöitten synteesiä 30 - 50 % ja heikentää hyytymistekijöitten biologista aktiivisuutta. Varfariinin vaikutuksen täyteen ilmenemiseen kuluu 2 - 7 vrk, minkä kuluessa jo syntetoidut hyytymistekijät eliminoituvat.

### **5.2 Farmakokinetiikka**

Suun kautta otetun varfariinin biologinen hyötyosuus on >90 % ja huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 1,2 tunnissa. Ruokailu hidastaa, muttei vähennä imeytymistä. Enterohepaattista kiertoa on. Varfariini sitoutuu voimakkaasti albumiiniin, siitä on vapaana 0,5 - 3 %. Varfariinin jakautumistilavuus on keskimäärin 0,14 l/kg. Varfariini läpäisee istukan, muttei erity rintamaitoon. Se metaboloituu maksassa CYP2C9:n (S-varfariini) ja CYP1A2:n sekä CYP3A:n (R-varfariini) katalysoimana inaktiivisiksi aineenvaihduntatuotteiksi, jotka erittyvät virtsaan. Eliminaation puoliintumisaika on S-varfariinilla 18 - 35 ja R-varfariinilla 20 - 70 tuntia.

### **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.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoost**

Muovitolkki (HDPE) ja suljin (HDPE).

Pakkauskoot: 30 ja 100 tablettia. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Ei erityisvaatimuksia.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Orion Corporation  
Orionintie 1  
02200 Espoo

## **8. MYYNTILUVAN NUMEROT**

3 mg tabletti: 19941

5 mg tabletti: 19942

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

26.8.2005

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

16.9.2008