

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Warfarin Orion 2,5 mg tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 tablett innehåller 2,5 mg warfarinnatrium.

Hjälpämne med känd effekt: 1 tablett innehåller 51,4 mg laktos.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett.

Vit till benvit, rund bikonvex odragerad tablett, 7 mm i diameter och med krysskåra på båda sidorna.

Tabletten kan delas i två lika stora doser.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

- Behandling och förebyggande av djup ventrombos och lungemboli.
- Förebyggande av tromboemboliska komplikationer efter stor transmural hjärtinfarkt.
- Förebyggande av tromboemboliska komplikationer hos vissa patienter med förmaksflimmer eller klaffproteser.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Warfarin Orion absorberas snabbt och fullständigt. Samma dos kan därför administreras oralt, parenteralt eller intravenöst.

Initial dosering: Dag 1 och 2: 3 (2-4) tabletter Warfarin Orion 2,5 mg, (7,5 mg (5-10 mg)) beroende på patientens vikt, ålder, allmäntillstånd etc. Dag 3: Preliminär underhållsdos baserad på initialdosens koagulerande effekt (International Normalized Ratio, INR-värdet) dag 3.

Hos patienter där snabb behandlingseffekt inte är nödvändig, t ex när patienten inte behandlas samtidigt med heparin eller lågmolekylärt heparin, kan man välja att starta med uppskattad underhållsdos (2-3 tabletter per dag) och göra den första kontrollen av INR-värdet dag 3-4. Man kan därigenom undvika den möjliga hyperkoagulation som kan uppträda under inställningsfasen beroende på obalans mellan pro- och antikoagulationsfaktorer.

Underhållsdosering: Underhållsdosen är vanligtvis 1-4 tabletter (2,5-10 mg) dagligen, men det finns stora individuella skillnader (dosen kan variera från mindre än ½ tablett till 10 tabletter hos vissa patienter).

Hela dagsdosen bör ges på en gång och vid samma tidpunkt varje dag. Dosetter kan vara användbart. Effektiv trombosprofylax uppnås i regel tidigast efter 5 dygns behandling, förutsatt att INR-värdet har nått rekommenderad terapeutisk nivå.

Kontroll av antikoagulationsbehandling

Känsligheten för Warfarin Orion varierar mellan individer, och även hos samma individ. Regelbunden kontroll av behandlingsintensiteten är därför nödvändig. Detta sker genom mätning av protrombinkomplexnivåer i blodprov, och värdet uttrycks i International Normalized Ratio (INR), med normalvärdet 1,0. Känsligheten för Warfarin Orion ökar med stigande ålder och med sänkt kroppsvikt. En del patienter kan ha ökad känslighet beroende på förvärvade orsaker såsom uttalad hjärtsvikt eller nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.3 och 5.2) eller samtidig annan läkemedelsbehandling (se avsnitt 4.5).

INR-värden kontrolleras var till varannan dag under första veckan, och därefter 1-2 gånger i veckan tills patienten ställts in på en underhållsdos. När en stabil nivå uppnåtts kan intervallet mellan kontrollerna ofta förlängas till 4-6 veckor eller ibland längre.

Terapeutiska nivåer av INR

För patienter med venös trombos, lungemboli, förmaksflimmer, sekundär profylax efter hjärtinfarkt i kombination med acetylsalicylsyra och för patienter med mekanisk aortaklaffprotes av senare modell är det rekommenderade målvärdet INR 2,5 ($\pm 0,5$).

För patienter med mekanisk mitralklaffprotes eller dubbel klaffprotes, patienter med terapivikt på normal behandlingsintensitet och efter hjärtinfarkt, rekommenderas en högre intensitet, motsvarande målvärdet INR 3,0 ($\pm 0,5$).

Det bör påpekas att ovan nämnda terapiområden endast är generella riktlinjer och bör modifieras beroende på vilken sjukdom som behandlas, graden av relativa kontraindikationer, lokala behandlingsrekommendationer och patientens förmåga att samarbeta.

Kombination med heparin

I akuta fall rekommenderas att Warfarin Orion kombineras med heparin eller lågmolekylärt heparin för att snabbt uppnå antikoagulativ effekt. INR bör vara terapeutiskt i minst 2 dagar före utsättande av heparin, ofraktionerat eller lågmolekylärt heparin.

Behandlingskort, patientinformation och en Warfarin Orion-bricka att bära med sig kan beställas från Orion Pharma.

Pediatrisk population

Data från kontrollerade kliniska studier är mycket begränsade. Initialdoseringen är 0,1 – 0,2 mg/kg per dag för barn med normal leverfunktion, vilken därefter justeras med ledning av INR-värden. Underhållsdosen är beroende av ålder och minskar med stigande ålder från <1 år till 11-18 år.

Behandling med Warfarin Orion rekommenderas inte till nyfödda på grund av risk för samtidig K-vitaminbrist. Det finns inget definierat terapeutiskt INR för mindre barn. Praxis är att man utgått från terapeutiska värden för vuxna med målvärde INR 2,5 ($\pm 0,5$). Behandling av barn, och särskilt små barn, kräver specialistkunskap.

Äldre

Äldre patienter kräver lägre doser än yngre vuxna. Den initiala dosen bör vara 2 (1-3) tabletter Warfarin Orion à 2,5 mg (5 mg (2,5 mg-7,5 mg)), vilken därefter justeras baserat på

INR-värden. Warfarins farmakokinetik är inte beroende av ålder. Det reducerade dosbehovet beror på en farmakodynamisk förändring.

Nedsatt njurfunktion: Patienter med nedsatt njurfunktion kan, beroende på annan samtidig sjukdom, kräva lägre eller högre doser av Warfarin Orion (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Nedsatt leverfunktion: Patienter med nedsatt leverfunktion kan behöva lägre doser av Warfarin Orion. Nedsatt leverfunktion kan öka effekten av warfarin genom hämmad syntes av koagulationsfaktorer och reducerad metabolism av warfarin (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Patienter med genetiskt avvikande enzymformer

Kraftigt avvikande INR svar kan bero på genetiska faktorer, framförallt genetiskt orsakad minskning av aktiviteten hos enzymet CYP2C9 och ökad känslighet hos VKOR (warfarins farmakologiska target) för hämning av warfarin.

Patienter med allelerna CYP2C9*2 eller CYP2C9*3 hos enzymet CYP2C9 har minskad metabolism av (S)-warfarin och kan därför kräva lägre initial- och underhållsdoser (se avsnitt 4.4, 4.8, 5.1 och 5.2). En metaanalys fann att den genomsnittliga dagliga dosen warfarin var 20% lägre hos patienter med en CYP2C9*2 allel och 34% lägre för dem med en CYP2C9*3. Bärare av två av dessa anlag (homozygoter) hade ett 36% respektive 78% reducerat dosbehov. Det kan också ta längre tid att nå steady state för warfarin och dess terapeutiska effekt.

Även genetiska skillnader hos genen VKORC1 som kodar för Vitamin K epoxidreduktas, warfarins target, har visats påverka dosbehovet genom att öka känsligheten för warfarin. En faktor på cirka två har i studier rapporterats för skillnaden mellan högsta och lägsta genomsnittsdos för olika haplotypgrupper. Kaukasier fördelar sig relativt jämnt mellan grupperna, medan asiater till största delen har den genetiska uppsättning som reducerar dosbehovet.

Genotypning kan övervägas vid behandling av särskilt känsliga patienter där en för kraftig antikoagulatv effekt särskilt bör undvikas.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Första trimestern och graviditetens sista fyra veckor (se även avsnitt 4.6).

Warfarin är kontraindicerat hos patienter med ökad blödningsrisk:

- Blödningsbenägenhet (von Willebrands sjukdom, hemofili, trombocytopeni, trombocytfunktionsdefekter)
- Allvarlig leverinsufficiens och levercirros
- Obehandlad eller okontrollerad hypertoni
- Nyligen intrakraniell blödning. Tillstånd som predisponerar för intrakraniell blödning, t ex aneurysm i cerebrala artärer
- Tendens att ofta falla, beroende på neurologiska orsaker eller andra hälsorelaterade skäl.
- Kirurgiskt ingrepp i centrala nervsystemet eller i ögat
- Tillstånd som predisponerar för gastrointestinal blödning eller blödning i urinvägarna, t ex tidigare gastrointestinala blödningskomplikationer, divertikulit eller maligniteter
- Infektiös endokardit (se även avsnitt 4.4) eller perikardiell utgjutning
- Demens, psykos, alkoholism eller andra situationer när följsamhet till ordinationen eventuellt inte kommer att vara tillfredsställande och behandlingen med antikoagulantia inte kan administreras på ett säkert sätt
- Samtidig användning av Johannesört (*Hypericum perforatum*).

4.4 Varningar och försiktighet

Vid behov av snabb antitrombotisk effekt måste heparinbehandling initieras först. Därefter fortgår heparinbehandlingen tillsammans med den påbörjade warfarinbehandlingen i åtminstone 5 till 7 dagar tills INR har uppnått målvärdet (se avsnitt 4.2) i minst två dagar.

Det föreligger en stor risk för interaktioner när warfarin används samtidigt med andra läkemedel. En intensifierad monitorering av behandlingssvaret för warfarin rekommenderas därför i samband med in- och utsättning av andra läkemedel (se avsnitt 4.5).

Personer med vissa mutationer i genen för enzymet CYP2C9, det enzym som metaboliserar (S)-warfarin, har en långsammare eliminering av warfarin. Dessa patienter kräver endast en låg underhållsdos och riskerar kraftiga blödningar om hög initial dos ges. Vid dosjustering tar det dessutom längre tid innan den nya effektnivån uppnås. Även personer med genetiska varianter av enzymet VKOR kan kräva lägre doser pga ökad warfarinkänslighet (se avsnitt 4.2, 5.1 och 5.2).

Resistens mot warfarin är ett mycket sällsynt fenomen. Endast fallrapporter har publicerats. Dessa patienter behöver 5- till 20-faldiga warfarindoser för att uppnå terapeutiskt svar. Vid dåligt svar på warfarinbehandling ska andra möjliga orsaker uteslutas: Bristande följsamhet till ordination, interaktion med andra läkemedel eller föda eller felaktiga laboratorieresultat.

För att undvika kumarinnekros (se avsnitt 4.8) ska patienter med ärftlig brist på antitrombotiskt protein C eller S först behandlas med heparin. Samtidigt initierade laddningsdoser av warfarin får inte överstiga 5 mg. Heparinbehandlingen måste fortsätta i 5 till 7 dagar såsom beskrevs i tidigare avsnitt.

Särskild försiktighet ska iaktas vid behandling av äldre patienter. Följsamhet till ordinationen och förmågan att följa fastställda doseringsinstruktioner måste säkerställas. Hepatisk warfarinmetabolism så väl som syntesen av koagulationsfaktorer är nedsatt hos äldre. Detta kan lätt resultera i en ökad effekt av warfarin. Behandling måste initieras med försiktighet (se avsnitt 4.2).

Tandextraktioner kan vanligtvis utföras vid INR 2-2,2. Vid andra kirurgiska ingrepp ska försiktighet iaktas och INR justeras till en för det operativa ingreppet lämplig nivå.

Drastiskt förändrade matvanor ska undvikas eftersom mängden vitamin K i maten kan påverka behandlingen med warfarin. Tillstånd som kan påverka behandlingen är övergång till vegetarisk kost, extrem bantning, depression, kräkning, diarré, steatorré eller malabsorption av andra orsaker.

Uppträder blödning under pågående behandling med warfarin, oavsett aktuell INR-nivå, bör man misstänka lokala blödningsorsaker. Blödning från gastrointestinalkanalen kan bero på ulcus eller tumör, och urogenital blödning kan bero på tumör eller infektion.

Hypertyreos, feber och okompenserad hjärtsvikt kan förhöja effekten av warfarin. Vid hypotyreos kan effekten av warfarin vara reducerad. Vid måttlig leverinsufficiens kan effekten av warfarin vara förhöjd. Vid njurinsufficiens och nefrotiskt syndrom är den fria warfarin-fraktionen i plasma förhöjd, vilket beroende på annan samtidig sjukdom hos patienten, antingen kan leda till ökad eller minskad effekt av warfarin. Patientens kliniska situation och INR-värdena måste följas noggrant i alla dessa omständigheter.

Kalcifylaxi är ett sällsynt syndrom som orsakar vaskulär förkalkning och nekros i huden. Dödligheten är hög. Tillståndet ses främst hos patienter med terminal njursjukdom som genomgår dialys, eller hos patienter med kända riskfaktorer som protein C- eller protein S-brist, hyperfosfatemi, hyperkalcemi eller hypoalbuminemi. Sällsynta fall av kalcifylaxi har

rapporterats hos patienter som behandlas med warfarin, även hos patienter utan njursjukdom. Om diagnosen kalkifylaxi ställs ska lämplig behandling sättas in och utsättning av warfarin ska övervägas.

På grund av lokala eller regionala behandlingsrekommendationer och varierande analysmetoder kan variationer beträffande terapeutisk INR förekomma.

Hjälpämnen

Tabletterna innehåller laktos (se avsnitt 2). Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Warfarin är en blandning av enantiomerer. (R)-warfarin metaboliseras primärt genom CYP1A2 och CYP3A4. (S)-warfarin metaboliseras primärt genom CYP2C9.

Läkemedel som konkurrerar som substrat för dessa cytokromer eller hämmar deras aktivitet kan öka plasmakoncentrationen av warfarin och INR, med en potentiell ökning av blödningsrisken. När dessa läkemedel ges samtidigt, kan warfarindosen behöva sänkas och monitoreringen intensifieras.

Omvänt kan läkemedel som inducerar dessa metaboliska vägar minska plasmakoncentrationerna av warfarin och INR, vilket potentiellt leder till minskad effekt. När dessa läkemedel ges samtidigt kan warfarindosen behöva ökas och monitoreringen intensifieras.

Följande tabell ger viss vägledning om den förväntade effekten av andra läkemedel på warfarin.

Interagerande läkemedel	Effekt vid insättning	Effekt vid utsättning*
Inducerare av CYP1A2, CYP2C9 eller CYP3A4	Minskade plasmakoncentrationer av warfarin med risk för underbehandling.	Ökade plasmakoncentrationer av warfarin med risk för överbehandling.
Hämmare (substrat) av CYP1A2, CYP2C9 or CYP3A4	Ökade plasmakoncentrationer av warfarin med risk för överbehandling.	Minskade plasmakoncentrationer av warfarin med risk för underbehandling.

* För substanser som fungerar som inducerare kan effekten kvarstå flera veckor efter utsättandet.

Absorption eller enterohepatisk recirkulation av warfarin kan påverkas av vissa läkemedel, t ex kolestyramin. Induktion (t ex antiepileptika eller medel mot tuberkulos) eller inhibering (t ex amiodaron eller metronidazol) av den hepatiska metabolismen av warfarin kan äga rum. Upphörd induktion eller inhibering måste också tas i beaktande.

Warfarins plasmaproteinbindning kan minska vilket ökar den fria fraktionen, och såvida inte patienten har leversvikt, kommer metabolismen och elimineringen av warfarin att öka vilket leder till minskad effekt.

Medicinering som påverkar trombocyterna och primär hemostas (t ex acetylsalicylsyra, klopidogrel, tiklopidin, dipyridamol och de flesta NSAIDs) kan resultera i en farmakodynamisk interaktion och predisponera patienten för allvarliga blödningskomplikationer.

Penicillin i höga doser har samma effekt på primär hemostas.

Anabola steroider, azapropazon, erytromycin och vissa cefalosporiner minskar direkt den vitamin K-beroende syntesen av koagulationsfaktorer, och potentierar effekten av warfarin. Riklig tillgång på vitamin K genom kosten reducerar warfarins effekt. Minskad absorption av vitamin K beroende på t ex diarré kan potentiära warfarineffekten. Patienter med otillräckligt intag av föda innehållande vitamin K är beroende av vitamin K₂ som bildas av bakterier i tarmen. Hos dessa patienter kan många antibiotika minska syntesen av vitamin K₂, vilket leder till en ökad effekt av warfarin. Ett högt intag av alkohol med samtidig leversvikt potentierar warfarineffekten. Kinin-innehållet i ”Tonic-water” kan också potentiära effekten av warfarin.

Tranbärsjuice och andra produkter innehållande tranbär kan öka effekten av warfarin, samtidig användning ska därför undvikas.

Om patienten behöver tillfällig smärtlindring under behandling med warfarin, rekommenderas paracetamol eller opioider.

Warfarin kan öka effekten av oral sulfonylurea-behandling mot diabetes.

Följande läkemedel har rapporterats förändra warfarins effekt:

Ökad effekt:

Alla icke-steroida anti-inflammatoriska medel (NSAID) och antikoagulantia

Analgetika: Dextropropoxifen, paracetamol (effekten visar sig efter 1 till 2 veckors kontinuerlig behandling), tramadol.

Antiarytmika: Amiodaron, propafenon, kinidin.

Antibakteriella medel: Amoxicillin, azitromycin, cefalexin, cefamandol, cefmenoxim, cefmetazol, cefoperazon, cefuroxim, kloramfenikol, ciprofloxacin, doxycyklin, erytromycin, gatifloxacin, grepafloxacin, isoniazid, klaritromycin, klindamycin, latamoxef, levofloxacin, metronidazol, moxifloxacin, nalidixinsyra, norfloxacin, ofloxacin, roxitromycin, sulfafurazol, sulfametizol, sulfametoxazol-trimetoprim, sulfafenazol, tetracyklin.

Antimykotika: Flukonazol, itrakonazol, ketokonazol, mikonazol (även oral gel).

Giktmedel: Allopurinol, sulfinpyrazon.

Medel mot tumörer och immunmodulerande medel: Capecitabin, cyklofosamid, etoposid, fluorouracil, flutamid, ifosfamid, leflunomid, mesna, metotrexat, sulofenur, tamoxifen, tegafur, trastuzumab.

Kardiovaskulära läkemedel: Digoxin, metolazon, propranolol.

Gastrointestinala läkemedel: Cimetidin, omeprazol.

Lipidreglerande medel: Bezafibrat, klofibrat, fenofibrat, fluvastatin, gemfibrozil, lovastatin, simvastatin.

Vitaminer: Vitamin A, vitamin E.

Övriga: Karboxyuridin, kloralhydrat, kodein, disulfiram, etakrynsyra, fluvoxamin, influensavaccin, interferon alfa och beta, fenytoin, proguanil, kinin, (anabola och androgena) steroidhormoner, thyroideahormoner, troglitazon, valproinsyra, zafirlukast.

Noskapin, liksom glukosamin med eller utan kondroitinsulfat kan, enligt vissa rapporter öka INR hos patienter som behandlas med warfarin.

Ökad INR har rapporterats hos patienter som tar glukosamin och orala vitamin K-antagonister. Patienter som behandlas med orala vitamin K-antagonister ska därför kontrolleras extra noga när glukosaminbehandling inleds eller avslutas.

Minskad effekt:

Antibakteriella läkemedel: Kloxacillin, dikloxacillin, flukloxacillin, nafcillin, rifampicin.

Antiepileptika: Karbamazepin, fenobarbital, primidon.

Medel mot tumörer och immunmodulerande medel: Azatioprin, ciklosporin, merkaptopurin, mitotan.

Ångestdämpande sedativa, hypnotika och antipsykotika: Barbiturater, klordiazepoxid.

Diuretika: Klortalidon, spironolakton.

Övriga: Aminoglutetimid, kolestyramin, disopyramid, griseofulvin, mesalasin, nevirapin, trazodon, vitamin C.

Växtbaserade medel kan antingen potentiära warfarins effekt, t ex ginkgo (*Ginkgo biloba*), vitlök (*Allium sativum*), dong quai (*Angelica sinensis*, innehåller kumarin), papaya (*Carica papaya*) eller danshen (*Salvia miltiorrhiza*, minskar warfarins elimination) eller reducera effekten t ex ginseng (*Panax spp.*). Warfarins effekt kan minskas vid samtidig användning av Johannesört (*Hypericum perforatum*). Det beror på att Johannesört inducerar läkemedelsmetaboliserande enzymer. Naturmedel som innehåller Johannesört ska därför inte kombineras med warfarin. Den inducerande effekten kan kvarstå under upp till 2 veckor efter avslutad behandling med Johannesört. Om en patient redan behandlas med Johannesört ska INR kontrolleras och Johannesörten sättas ut. INR ska monitoreras noggrant eftersom värdet kan stiga vid avbruten behandling med Johannesört och warfarindosen kan behöva justeras.

Intag av föda innehållande vitamin K vid warfarinbehandling ska vara så oförändrad som möjligt. De livsmedel som innehåller mest vitamin K är gröna grönsaker och blad såsom amarantusblad, avokado, broccoli, brysselkål, kål, rapsolja, blad från päronsquash, gräslök, koriander, gurkskal (men inte gurka utan skal), endiver, grönkål, kiwi, salladsblad, myntablåd, senapsblad, olivolja, persilja, ärtor, pistachnötter, röd havstång, spenatblad, vårlök, sojabönor, sojajolja, teblad (men inte te), rovor, vattenkrasse.

Rökning kan öka clearance för warfarin, och rökare kan behöva något högre doser än icke-rökare. Å andra sidan, kan rökavvänjning förstärka effekter av warfarin. Därför är det nödvändigt att övervaka INR noga när en kronisk rökare genomgår rökavvänjning.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Warfarin passerar över placentan. Warfarin är kontraindicerat under den första trimestern eftersom teratogena effekter (fetalt warfarin-syndrom och CNS-missbildningar) har rapporterats vid användning under tidig graviditet. Fetalt warfarin-syndrom karakteriseras av nasal hypoplasi, punkterat epifysealområde, hypoplasi av lemmar, optikusatrofi, mikrocefali, mental- och tillväxtretardation så väl som katarakt vilken kan leda till total eller partiell blindhet. Användning av warfarin är även kontraindicerat under de sista fyra veckorna av graviditeten då kumarinderivat har förknippats med en ökad risk för blödning hos moder och foster, och med fosterletalitet särskilt i samband med förlossningen. Om möjligt, ska warfarin undvikas under hela graviditeten.

Under särskilda omständigheter kan behandling övervägas under ledning av läkare med specialistkompetens.

Amning

Warfarin utsöndras inte i bröstmjolk. Amning kan fortgå under behandling med warfarin.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Warfarin Orion har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Mycket vanliga ($\geq 1/10$)

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

Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)

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

Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

	Vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Blodkärl	Blödning	Kumarinnekros, ”purple toe-syndrome”	Vaskulit	
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum			Trakeal kalcifiering	
Magtarmkanalen	Illamående, kräkning, diarré			
Lever och gallvägar			Reversibel hepatisk enzymlöjning, kolestatisk hepatit	
Hud och subkutan vävnad			Reversibel alopeci, utslag.	Kalcifylaxi
Reproduktionsorgan och bröstkörtel			Priapism	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället			Allergiska reaktioner (vanligtvis manifesterat som hudutslag)	

	Vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Undersökningar			Kolesterolembolism	

Vanliga rapporterade biverkningar (1-10%) efter warfarinbehandling är blödningskomplikationer.

Den totala blödningsgraden är cirka 8% per år för total blödning, vilket innefattar mindre blödningar (6% per år), allvarliga blödningar (1% per år) och fatala blödningar (0,25% per år). Den vanligaste riskfaktorn för intrakraniell blödning är obehandlad eller okontrollerad hypertoni. Sannolikheten för blödning ökar om INR stiger signifikant över målintervall. Om blödning inträffar när INR är inom målintervall föreligger vanligtvis en annan komorbid faktor som bör utredas.

Kumarinnekros visar sig initialt som svullnad och mörknande hudlesioner vanligtvis på nedre extremiteterna eller på skinkorna men kan uppstå även på andra ställen. I ett senare skede kan lesionerna bli nekrotiska. 90% av patienterna är kvinnor. Lesioner uppträder på tredje till tionde dagen av warfarinbehandlingen och etiologin inbegriper en relativ brist på antitrombotiskt protein C och S. Ärftlig brist på dessa proteiner kan predisponera för komplikationer. Av den anledningen måste warfarinbehandling hos dessa patienter initieras samtidigt med heparin och med en låg initial dos av warfarin. Om komplikationer uppstår ska warfarinbehandlingen avbrytas och heparinbehandling fortgå tills lesionerna läkt ut, eller övergått till ärrbildning.

”Purple toe syndrome” är en ännu mer sällsynt komplikation vid warfarinbehandling. Patienterna är vanligtvis män med en arteriosklerotisk sjukdom. Symmetriska purpurfärgade lesioner i huden på tår och fotsulor uppstår och dessa lesioner medför en brännande smärta. Warfarinbehandlingen måste avbrytas varpå hudlesionerna vanligtvis långsamt upphör.

Personer med genetiska varianter av de polymorfa enzymen CYP2C9 och VKOR (se avsnitt 4.2, 4.4, 5.1 och 5.2) som ger en ökad känslighet för warfarin löper en ökad risk för alltför kraftig antikoagulatv effekt vid warfarinbehandling, vilket kan öka risken för blödningskomplikationer. Hemoglobinnivåer och PK-INR måste kontrolleras noggrant.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det för det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till

Läkemedelsverket
 Box 26
 751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Toxicitetsdata är motsägelsefulla. Potentiellt toxisk dos för barn är 0,5 mg/kg. Lägsta rapporterade letaldos till vuxna är 6-15 mg/kg.

Symtom: Alla symtom härrör från koagulationsrubningen. Blödningsymtom från i stort sett vilket organ som helst är tänkbart. Ibland är fyndet endast patologiska laboratoriedata. I en del fall är symtomen lättare blödningar såsom slemhinneblödningar, hematuri. Uttalad förgiftning kan leda till hemoptyser, hematemes, melaena, petekier, eckymoser, intrakraniella blödningar, blödningschock.

Behandling: Om befogat kan ventrikeltömning och kol användas. INR monitoreras upprepat under flera dygn. Baserat på koagulationsprov och kliniska symtom ges vitamin K 10 mg intravenöst 1-4 gånger dagligen (halverad dos till barn under 12 år). Vid svår förgiftning ges högre doser K-vitamin och vid allvarliga blödningar komplettering med koagulationsfaktorer i form av plasma (helst färskfrusen) eller koagulationsfaktorkoncentrat (protrombinkomplexkoncentrat) och eventuellt tranexamsyra.

Diskutera alltid med lokala hematologer eller Giftinformationscentralen vid tveksamhet. Enbart koagulationsfaktorer (och inte K-vitamin) ges till patienter som står på behandling med antikoagulantia och där fullständig reversering inte är önskvärd.

Halveringstiden för warfarin är 20-55 timmar. Överdoserings kräver således lång tids observation och behandling med vitamin K. I nedanstående tabell ges förslag på åtgärder vid behandling av överdosering:

Klinisk situation	Dosändring/övrig behandling
Ej blödning, INR>4	Uppehåll 1 dygn. Justera dosen.
Ej blödning, INR>6	Uppehåll 1-2 dygn. Justera dosen. Snar ny kontroll.
Ej blödning, INR>8	Överväg vitamin K. 1-2 mg s.c., i.v. eller oralt. Uppehåll 2 dygn. Kontroll nästa dag. Justera dosen.
Mindre blödning	Uppehåll med warfarin 1-2 dygn. Eventuellt K-vitamin enligt ovan.
Allvarlig blödning	Sänk INR snabbt till 1,5-1,6. 10 ml/kg färskfrusen plasma beräknas sänka INR från 7 till 4 eller 4 till 2,2. En enhet faktorkoncentrat motsvarar 1 ml plasma. Effekten inträder momentant men avtar efter 6 timmar. Om warfarineffekten ska avbrytas ges K-vitamin 5-10 mg i.v. samtidigt med plasma/koagulationsfaktorkoncentrat. Om warfarinbehandlingen beräknas fortgå ges K-vitamin i lägre dos (2-5 mg). Effekten av K-vitamin inträder först efter 6-12 timmar och blir maximal efter ett dygn.
Intoxikation/förgiftning	Om blödning, se ovan. 10 mg K-vitamin 3-4 gånger dagligen tills warfarineffekten beräknas vara ur kroppen. Behandling kan således krävas under flera dygn.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antikoagulantia, vitamin K-antagonister
ATC-kod: B01AA03

Warfarin Orion innehåller warfarinnatrium som är ett syntetiskt antikoagulant av kumarintyp. Warfarinnatrium är ett lättlösligt salt och skiljer sig från övriga preparat i denna grupp genom att det kan ges såväl peroralt som parenteralt.

Warfarin inducerar en antikoagulativ effekt genom att kompetitivt blockera (vitamin K epoxid reduktas och vitamin K reduktas) reduktionen av vitamin K och dess 2,3-epoxid till vitamin KH₂. Vitamin KH₂ krävs för att vissa vitamin K-beroende koagulationsproteiner (protrombin faktor VII, IX och X) ska kunna karboxyleras genom gammaglutaminsyra och därmed kunna bli koagulationsmässigt aktiva. Dessutom påverkas de naturligt förekommande vitamin K-beroende koagulationshämmarna protein C och dess kofaktor protein S i motsvarande grad. Genom att hämma omvandlingen av vitamin K, resulterar behandling med warfarin i att leveren producerar och utsöndrar partiellt karboxylerade och dekarboxylerade koagulationsprotein.

Genetiska skillnader i genen för vitamin-K-epoxidreduktas (*VKORC1*) har visats ha betydelse för dosbehovet av warfarin, se avsnitt 4.2, 4.4, 4.8 och 5.2.

Halveringstiden för koagulationsfaktorerna varierar från 4-7 timmar för faktor VII till 50 timmar för faktor II. Detta innebär att ny jämvikt i systemet inträder först efter flera dygn. Effektiv trombosprofilax uppnås i regel efter fem dygns behandling och den terapeutiska effekten avklingar under 4-5 dygn efter behandlingens avslutande. Den antikoagulativa effekten av warfarin kan uppvägas med en lägre dos vitamin K, medan högre doser kan leda till warfarinresistens som kan vara i mer än en vecka. Effekten av warfarin kan påverkas av såväl farmakodynamiska som farmakokinetiska faktorer som absorption och metabolisk clearance, dvs samma dos kan få olika effekter hos olika personer där ett fåtal är till synes resistent och kan kräva 5-10 gånger den normala dosen, och en inte obetydlig del patienter behöver endast mycket låga doser.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Warfarin Orion är ett racemat av (S)-warfarin och (R)-warfarin. S-warfarin är 2-5 gånger mer potent än R-formen med avseende på den antikoagulativa effekten. Warfarins kinetik är inte dosberoende.

Absorption

Warfarin absorberas snabbt och fullständigt.

Distribution

Warfarins distributionsvolym är relativt liten med en skenbar distributionsvolym på 0,14 l/kg. Proteinbindningen är hög för warfarin, med en bindingsgrad på 98-99%.

Metabolism

Warfarin elimineras nästan fullständigt via metabolism till inaktiva metaboliter. (R)-warfarin metaboliseras bland annat av CYP1A2, CYP3A4 och karbonylreduktas, medan (S)-warfarin metaboliseras så gott som fullständigt via det polymorfa enzymet CYP2C9. Patienter med avvikande former av CYP2C9 såsom allelerna CYP2C9*2 och CYP2C9*3 metaboliserar (S)-warfarin mindre effektivt och löper därför en ökad risk för alltför kraftig antikoagulation och blödningskomplikationer. Se vidare under Speciella patientfaktorer nedan.

Eliminering

Halveringstiden för R-warfarin varierar mellan 37 och 89 timmar, medan den för S-warfarin varierar mellan 21 och 43 timmar. Studier med radioaktivt märkt warfarin har visat att upp till 90 % av en oral dos återfinns i urinen, huvudsakligen i form av metaboliter. Efter avslutad warfarinterapi normaliseras protrombinnivån efter ca 4-5 dagar.

Speciella patientgrupper

Äldre: Begränsade data visar att warfarins farmakokinetik inte är beroende av ålder (se avsnitt 4.2).

CYP2C9-genotyp: (S)-warfarin elimineras främst genom metabolism katalyserad av enzymet CYP2C9. CYP2C9 uppvisar genetisk polymorfism. Allelerna *1, *2 och *3 är vanligast i den Kaukasiska populationen. Allelen *1 ger ”normal” enzym aktivitet. Allelerna *2 och *3 ger reducerad enzym aktivitet och därmed ett minskat clearance (och ökad halveringstid) av warfarin. Mest markant reduktion av clearance erhålls i patienter som bär på två *3 alleler. Bland kaukasier förekommer denna genotyp hos 0,5% av individerna. Allelfrekvens samt betydelse av genotyp för dosbehovet av warfarin presenteras nedan.

	Relativ allel-frekvens per etnicitet		
	*1	*2	*3
Kaukasier	74,3%	14,3%	10,9%
Afroamerikaner	95,3%	0,0%	0,8%
Japaner	98,4%	0,0%	1,6%

Genotyp	Observerad reduktion i dosbehov
*1/*1	0% (reference)
*1/*2	20%
*1/*3	34%
*2/*2	36%
*2/*3	57%
*3/*3	78%

Nedsatt njurfunktion: Renalt clearance förefaller inte påverka den antikoagulativa effekten av warfarin. Initialdosen behöver därför inte justeras i patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.4).

Nedsatt leverfunktion: Nedsatt leverfunktion kan förstärka effekten av warfarin genom hämmad syntes av koagulationsfaktorer samt minskad metabolism av warfarin (se avsnitt 4.2 och 4.3).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Data från djurstudier har visat att warfarin är teratogent. I övrigt visar tillgängliga prekliniska säkerhetsdata ingen ytterligare information relevant för människa.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Vattenfri laktos
 Majsstärkelse
 Kalciumfosfat
 Povidon
 Magnesiumstearat

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Burk av HDPE, skruvlock av HDPE.
Förpackningsstorlek: 100 tabletter.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Orion Corporation
Orionintie 1
FI-02200 Espoo
Finland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

42966

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 27 augusti 2010
Datum för den senaste förnyelsen: 28 juni 2015

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2019-02-20