FASS

Waran®

Orifarm Generics AB

Tablett 2,5 mg

(blå runda, odragerade med krysskåra, 7 mm)

Antikoagulantia, vitamin K-antagonister

Aktiv substans:

Warfarin

ATC-kod:

B01AA03

Läkemedel från Orifarm Generics AB omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Texten är baserad på produktresumé: 2022-03-29.

Indikationer

Akut ventrombos och lungemboli (initialt tillsammans med heparin eller lågmolekylärt heparin). Ventrombosprofylax. Förvärvad hjärtsjukdom med särskild embolirisk, t.ex. kroniskt förmaksflimmer, kardiomyopati och stor transmural hjärtinfarkt. Elektiv el-regularisering av förmaksflimmer/fladder med mer än 2 dygns varaktighet. Klaff- och kärlproteser.

Hänsyn bör tas till aktuella riktlinjer för antivitamin K-behandling.

Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt Innehåll.

Användning av produkter som innehåller johannesört (*Hypericum perforatum*) (se avsnitt Interaktioner).

Användning under den första trimestern samt under de sista 4 veckorna av graviditet (se avsnitt Graviditet).

Kraftigt nedsatt leverfunktion (se avsnitt Dosering).

Patienter som löper stor risk för blödning, till exempel:

- patienter med blödningssjukdomar
- blödningsbenägenhet gastrointestinalt, urogenitalt eller respiratoriskt
- esofagusvaricer
- arteriellt aneurysm
- spinalpunktion
- peptisk ulcussjukdom
- allvarliga sår (däribland kirurgiska sår)
- bakteriell endokardit
- malign hypertoni.

Dosering

Dosering
Absorptionen av Waran sker snabbt och fullständigt. Samma dosering kan därför användas peroralt och parenteralt.

Initial dosering
Dag 1: 2-4 Waran tabletter à 2,5 mg, beroende på patientens genuppsättning, vikt, ålder och allmäntillstånd etc (se nedan). Dag 2: 2-3 tabletter à 2,5 mg. Dag 3: Preliminär underhållsdos, vilken bedöms med ledning av initialdosens effekt på PK-INR dag 3.
En hög initial dosering kan leda till alltför stor antikoagulation, alternativt till hyperkoagulation under inställningsfasen beroende på en obalans mellan pro- och antikoagulationsfaktorer. Hos patienter där snabb behandlingseffekt inte är nödvändig, t ex där man har samtidig behandling med heparin eller lågmolekylärt heparin, kan man välja att starta med uppskattad underhållsdos (2-3 tabletter per dag) och göra den första kontrollen av PK-INR dag 3-4.

Underhållsdosering
Underhållsdosen är vanligen 1-4 tabletter dagligen, men kan variera från mindre än ½ till 10 tabletter hos enskilda patienter.

Hela dagsdosen bör ges på en gång. Effektiv trombosprofylax uppnås i regel tidigast efter 5 dygns behandling, förutsatt att PK-INR nått till rekommenderad terapeutisk nivå.

Kontroll av antikoagulationsbehandling
Innan behandlingen startas bör ett koagulationstest genomföras. Detta sker genom bestämning av blodprov av protrombinkomplex (PK) där värdet uttrycks i International Normalised Ratio (INR) med normalvärdet 1,0. Warfarin har ett smalt terapeutiskt fönster och känsligheten för warfarin varierar mellan olika individer och hos samma individ. Behandlingen kräver därför regelbunden kontroll av behandlingsintensiteten. Känsligheten för warfarin ökar med stigande ålder och med minskad kroppsvikt (se avsnitt Farmakokinetik). Känsligheten kan vara hög hos vissa patienter beroende på genetiska faktorer (se nedan samt avsnitt Varningar och försiktighet, Farmakodynamik och Farmakokinetik), förvärvade orsaker som uttalad hjärtsvikt eller nedsatt leverfunktion (se nedan och avsnitt Kontraindikationer och Varningar och försiktighet) samt annan samtidig medicinering (se avsnitt Interaktioner).

Bestämning av PK-INR görs var till varannan dag under första veckan. Därefter 1-2 gånger per vecka tills patienten ställts in på en underhållsdos. När stabil nivå uppnåtts kan intervallet mellan kontrollerna ofta förlängas till 4-6 veckor eller ibland längre.

Terapeutiska nivåer av PK-INR

För patienter med venös trombos, lungemboli, förmaksflimmer, viss kardiomyopati, komplicerad klaffsjukdom, biologisk hjärtklaffprotes samt som sekundärprofylax efter hjärtinfarkt rekommenderas målvärde PK-INR 2,5 (±0,5).

Vid terapisvikt på normal intensitet och efter komplicerad akut hjärtinfarkt rekommenderas en högre intensitet motsvarande målvärde PK-INR 3,0 (±0,5). För patienter med mekanisk hjärtklaffprotes rekommenderas PK-INR mellan 2 och 3 eller 2,5 och 3,5 beroende på typ av protes.

För patienter med speciellt hög blödningsrisk och för dem som på grund av ålder eller av annat skäl inte klarar normal intensitet kan en lägre intensitet bli aktuell även om detta kan vara förenat med en sämre effekt.

Det bör påpekas att de ovan angivna terapeutiska områdena endast är generella riktlinjer och bör modifieras beroende på vilken sjukdom som behandlas, på graden av relativa kontraindikationer, lokala vårdprogram, samt patientens förmåga att samarbeta.

På grund av lokala eller regionala behandlingsrekommendationer och varierande analysmetoder kan variationer beträffande terapeutisk nivå för PK-INR förekomma. Rekommenderade PK-INR kan variera i andra länder på grund av andra analysmetoder. Inför utlandsresor bör patienten informeras om att det utomlands finns tabletter med warfarin i många olika styrkor.

Kombination med heparin

I akuta fall rekommenderas att kombinera Waran med hepariner för att snabbt uppnå antikoagulativ effekt.

Särskilda patientgrupper

Pediatrisk population

Data på användning av warfarin till barn är begränsad. Initialdoseringen är vanligen 0,2 mg/kg per dygn till barn med normal leverfunktion och 0,1 mg/kg till barn med nedsatt leverfunktion. Dosen justeras därefter till liknande målvärde PK-INR som för vuxna. Underhållsdosen per kg kroppsvikt är beroende av ålder och minskar med stigande ålder från <1 år till cirka 15 år (se avsnitt Farmakokinetik). Behandling med Waran avrådes till nyfödda på grund av risk för samtidig K-vitaminbrist. Terapeutiskt PK-INR hos mindre barn är ofullständigt känt. Praxis är att man utgått från terapeutiska värden för vuxna med målvärde PK-INR 2,5 (±0,5). Behandling av barn, och särskilt små barn, kräver specialistkunskap.

Äldre

Äldre patienter behöver lägre doser än yngre vuxna. Den initiala dosen bör vara 2-3 Waran-tabletter à 2,5 mg och justeras därefter med ledning av PK-INR. Det är okänt vad det reducerade dosbehovet beror på, men det är troligt att det är en kombination av farmakokinetiska och farmakodynamiska förändringar.

Nedsatt leverfunktion

Nedsatt leverfunktion kan förstärka effekten av warfarin genom hämmad syntes av koagulationsfaktorer samt minskad metabolism av warfarin. Noggrann monitorering av PK-INR krävs (se avsnitt Varningar och försiktighet och Farmakokinetik). En reduktion av initialdosen bör övervägas. Warfarin är kontraindicerat vid kraftigt nedsatt leverfunktion (se avsnitt Kontraindikationer).

Nedsatt njurfunktion

Även om renalt clearance spelar liten roll för warfarin (se avsnitt Farmakokinetik), så visar klinisk praxis att patienter med nedsatt njurfunktion behöver lägre warfarindoser, har sämre antikoagulationskontroll och har högre risk för allvarliga blödningar. Warfarin kan behöva ges med lägre startdos och följas noggrannare hos patienter med måttlig till svår kronisk njursjukdom jämfört med normalpopulationen (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Patienter med genetiskt avvikande enzymformer
Kraftigt avvikande INR-svar kan bero på genetiska faktorer, framförallt genetiskt orsakad reduktion av enzymet CYP2C9:s aktivitet samt ökad känslighet hos vitamin K-epoxidreduktas (VKOR), warfarins farmakologiska target.

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 Varningar och försiktighet, Biverkningar och Farmakokinetik). 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 (se avsnitt Varningar och försiktighet, Biverkningar och Farmakodynamik).

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

Varningar och försiktighet

Det är viktigt att utvärdera patientens förmåga att följa givna behandlingsföreskrifter. Patienter med drogmissbruk såsom alkoholism, eller patienter som lider av depression eller demenssjukdom kan få svårt att följa den angivna doseringsregimen.

Risken för läkemedelsinteraktioner som leder till förändrad behandlingseffekt av Waran är stor. En intensifierad monitorering av behandlingssvaret rekommenderas därför i samband med in- och utsättning eller dosjustering av andra läkemedel (se avsnitt Interaktioner).

En mängd faktorer kan påverka behandlingseffekten av warfarin, till exempel:

- akut sjukdom (inklusive infektion)
- cerebrovaskulära sjukdomar
- hyper-/hypotyroidism
- kräkning
- diarré
- hjärtinsufficiens med leverstas
- mycket lågt eller mycket högt intag av K-vitamin till följd av förändrade matvanor (exempelvis övergång till enbart vegetarisk kost eller extrem diet) eller malabsorption
- malabsorption av annan orsak.

Den behandlande läkaren och patienten bör vara medvetna om den ökade risken för blödning, särskilt gastrointestinalt, under samtidig medicinering med NSAID och acetylsalicylsyra (se avsnitt Interaktioner).

Personer med vissa mutationer i genen för enzymet CYP2C9, det enzym som metaboliserar (S)-warfarin, har en långsammare eliminering av warfarin. Dessa patienter kräver en lägre 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 VKORC1 kan kräva lägre doser pga ökad warfarinkänslighet (se avsnitt Dosering, Farmakodynamik och Farmakokinetik).

Försiktighet och tätare PK-INR kontroller rekommenderas hos patienter med förhöjd risk för blödning, t ex vid njur- eller leversjukdom, kraftig eller okontrollerad hypertoni, tidigare hjärnblödning och tidigare gastrointestinala blödningar (se avsnitt Dosering). Risken för allvarliga blödningar ökar med stigande ålder.

Antikoagulationsrelaterad nefropati: Hos patienter med förändrad glomerulär integritet eller njursjukdom i anamnesen kan akut njurskada uppstå, möjligen i samband med episoder av kraftig antikoagulation och hematuri. Ett fåtal fall har rapporterats hos patienter utan befintlig njursjukdom. Noggrann övervakning, inklusive utvärdering av njurfunktionen, rekommenderas för patienter med supraterapeutiskt INR och hematuri (inklusive mikroskopisk hematuri).

Vid tandextraktioner och andra kirurgiska ingrepp, ska försiktighet iakttas och PK-INR justeras till en för det operativa ingreppet lämplig nivå (vid tandextraktioner och smärre kirurgiska ingrepp ofta 2,2 ± 0,2). Vid större ingrepp och organpunktioner bör ett individuellt anpassat program för Waranbehandling utformas.

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 hyperfosfatemi, hyperkalcemi eller hypoalbuminemi. Även personer med protein C-brist löper risk att utveckla hudnekros vid behandlingsstart med warfarin. En hög initial dosering bör därför undvikas även om patienten samtidigt behandlas med heparin. Även personer med protein S-brist kan löpa risk och försiktighet vid behandlingsstart rekommenderas. Sällsynta fall av kalcifylaxi har rapporterats hos patienter som behandlas med warfarin, även hos patienter utan njursjukdom. Om diagnosen kalcifylaxi ställs ska lämplig behandling sättas in och utsättning av warfarin övervägas.

Waran innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Waran innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos, dvs är näst intill “natriumfritt”.

Interaktioner

Warfarin elimineras främst via metabolism. De enzym som är viktigast för metabolismen av (S)-warfarin är CYP2C9, och för (R)-warfarin CYP1A2 och CYP3A4. Risk för farmakokinetiska interaktioner föreligger därför främst med läkemedel som metaboliseras via samma enzym, eller som verkar som inducerare eller hämmare av dessa enzym.

Då warfarin i hög grad binds till proteiner finns även risk för interaktioner orsakade av bortträngning från bindningsställen på plasmaproteiner (“displacement”).

Nettoeffekten av en interaktion kan vara svår att förutse, och den kan dessutom variera över tiden. En intensifierad monitorering av behandlingssvaret rekommenderas därför i samband med in- och utsättning eller dosjustering av andra läkemedel till dess att en stabil nivå åter erhålls.

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 eller CYP3A4	Ökade plasmakoncentrationer av warfarin med risk för överbehandling.	Minskade plasmakoncentrationer av warfarin med risk för underbehandling.

Interaktioner via enzymhämning är koncentrationsberoende. Maximal interaktion sker när steady state av både det hämmande läkemedlet och warfarin uppnåtts. Vid dosjustering av det hämmande läkemedlet kan interaktionseffekten förändras.
Interaktioner via induktion av läkemedelsmetaboliserande enzym är både koncentrations- och tidsberoende. Interaktionen fortskrider tills en ny steady state-koncentration av enzymet har uppnåtts. Detta kan uppskattas till cirka 3 veckor plus tiden till steady state för induceraren. Om behandlingen med induceraren avbryts eller ändras, tar det lika lång tid för induktionen att upphöra respektive ändras.

Exempel på läkemedel som minskar effekten av warfarin (minskat PK-INR)	
Uttalad effekt/Kombinationen bör undvikas	
- fenazon	En studie på fem warfarinpatienter visade att fenazon minskade plasmakoncentrationen av warfarin med cirka hälften. Mekanismen är förmodligen en induktion av metaboliserande enzymer.
- johannesört	Ökad metabolism av warfarin via enzyminduktion av CYP3A4, CYP1A2 och CYP2C9. Induktionsförmågan varierar mellan olika johannesörtsberedningar och möjligen också mellan olika tillverkningssatser av samma produkt. Kombinationen ska undvikas (se avsnitt Kontraindikationer).
Måttlig effekt	
- aprepitant - vissa antivirala läkemedel (t ex nevirapin, ritonavir)	Inducerar CYP2C9, vilket ökar metabolismen av (S)-warfarin. Aprepitant: En tredagarsbehandling (125 mg dag 1, 80 mg dag 2 och 3) med aprepitant till friska frivilliga stabilt inställda på warfarin gav en sänkning med 34% av lägsta koncentrationen av (S)-warfarin och en sänkning av INR med 14%. Använd med försiktighet eller sök terapeutiskt alternativ.
- bosentan	Inducerar CYP3A4 och möjligen även CYP2C9, vilket ökar metabolismen av warfarin.
- kolestyramin	Minskar absorptionen av warfarin och stör den enterohepatiska recirkulationen.
- vissa antibiotika (t ex dikloxacillin och rifampicin)	Ökad metabolism av warfarin via enzyminduktion. Rifampicin: Höga doser warfarin (20 mg/dygn eller mer) kan krävas för att upprätthålla en tillräcklig

	antikoagulation och man bör överväga en 50% minskning av dosen 1-2 veckor efter det att rifampicin har satts ut. Tät PK-INR monitorering rekommenderas de första veckorna vid in och utsätt ning av rifampicin.
- antiepileptika (t ex karbamazepin, fenytoin, fosfenytoin) - barbiturater såsom fenobarbital - aminoglutetimid	Ökad metabolism av warfarin (via enzyminduktion). Fenytoin: Kan öka metabolismen av warfarin, möjligen via inducering av CYP 2C9, varför samtidig användning under längre tid kan leda till minskad effekt av warfarin. Observera dock att kombinationen initialt kan leda till ökad effekt av warfarin, på grund av bortträngning av warfarin från bindningsställena på plasmaproteiner, se nedan.
- daranuvir - disopyramid - flukloxacillin, kloxacillin - griseofulvin	Okänd mekanism. För flertalet av dessa har även motsatt effekt också rapporterats, se nedan.
- azatioprin - merkaptopurin	Försämrad absorption och ökad metabolism av warfa rin.
- fytomenadion (vitamin K) - menadiol (vitamin K3)	Reducerar warfarins antikoagulationseffekt.
- mianserin	Kan eventuellt inducera metabolismen av warfarin.

Exempel på läkemedel som ökar effekten av warfarin (ökar PK-INR)	
Uttalad effekt/Kombinationen bör undvikas	
- antikoagulantia/trombocytaggregations-hämm are, såsom abciximab, tirofiban, eptifibatid, klopidogrel och heparin	Ökar risken för blödning via olika mekanismer.
- celecoxib	Spontanrapporter indikerar att framförallt äldre patienter är känsliga. Mekanismen är förmodligen en kompetitiv hämning av CYP2C9.
- fluorouracil	Minskad metabolism av warfarin (via nedreglering av CYP2C9).

- kapecitabin	Kapecitabin: En studie på fyra cancerpatienter genomgick tre behandlingscykler med 1250 mg/m^2 k apecitabin visade en ökning i AUC för (S)-warfarin me d 57% och en ökning med 51% i halveringstid för samma enantiomer.
- antimykotika (t ex flukonazol, metronidazol, vorikonazol, se även nedan)	Minskad metabolism av warfarin (via hämning av CYP3A4 och CYP2C9). Flukonazol: I en studie ökade halveringstiden för (S)-warfarin och (R)-warfarin med 275% respektive 210%. AUC ökade med 284% för (S)-warfarin och 207% för (R)-warfarin. Metronidazol: En studie visade en ökning med 42% av AUC för racemiskt warfarin. Vorikonazol: Kombinationen av vorikonazol (300 mg två gånger dagligen) med warfarin (30 mg som enkeldos) cirka fördubblade protrombintiden.
- selektiva serotoninåterupptagshämmare, SSRI (t ex fluoxetin, fluvoxamin, sertralin, paroxetin)	Epidemiologiska studier har visat ökad blödningsrisk vid kombination av SSRI och warfarin. Fluoxetin: Fluoxetin tros hämma CYP2C9, det enzym som metaboliserar (S)-warfarin. Dessutom binder både fluoxetin och warfarin hårt till albumin och kombinationen av läkemedlen kan medföra att de tränger bort varandra från bindningstället på protein et. Fluvoxamin: 2 veckors samtidig användning av warfa rin och fluvoxamin gav en ökning av warfarins plasmakoncentration med 98%.
- imatinib	Minskad metabolism av warfarin via hämning av CYP2C9, CYP2D6 och CYP3A4.
- leflunomid	Minskad metabolism av warfarin via hämning av CYP2C9. I ett par fallrapporter har kraftiga INR-ökningar noterats.
- noskapin	Ökad effekt av warfarin har rapporterats under samtidig behandling med noskapin. Patienter som behandlas med warfarin bör därför övervakas noggrant när de inleder eller avslutar noskapinbehandling. Mekanismen kan vara minskad metabolism av warfarin via hämning av CYP2C9 och CYP3A4.
- NSAID inklusive acetylsalicylsyra och fenylbutazon	Kompetitiv hämning av warfarins metabolism via CYP2C9. Inhibering av trombocytaggregation. Gastrisk erosion. Bortträngning av warfarin från plas maproteiner.
- simvastatin	I en studie på 29 patienter med stabil warfarindos ökade genomsnittligt INR med 27% och genomsnittlig warfarindos sjönk med 9% efter

	insättning av simvastatin. Mekanismen är förmodligen konkurrens om CYP3A4-medierad metabolism.
- sulfametoxazol	Inhibering av warfarins metabolism. Bortträngning av warfarin från bindningsställen på plasmaproteiner.
- tamoxifen	Okänd mekanism.
- testosteron	Påverkan på koagulationsfaktorer, hepatisk syntes och konkurrens om bindningsställen på plasmaproteiner.
Måttlig effekt	
- atazanavir - fosamprenavir	Ökade nivåer av warfarin via konkurrens om CYP3A4-medierad metabolism/ hämning av warfarins metabolism via CYP3A4.
- amiodaron	Hämmar metabolismen av warfarin. Effekten kommer gradvis under den första månadens behandling. Effekten kan hålla i sig en till tre månader efter att behandling med amiodaron har avslutats. En reduktion av warfarindosen med 25% rekommenderas vid start av samtidig amiodaronbehandling. Ytterligare dosjusteringar kan krävas de första veckorna och tät PK-INR monitorering rekommenderas. Om amiodaronbehandling avslutas avtar interaktionen gradvis. En gradvis ökning av warfarindosen kan vara nödvändig.
- danazol	Hämning av warfarins metabolism och/eller direkt effekt av danazol på koagulations- och fibrinolytiska system.
- fluvastatin	Hämning av warfarins metabolism via CYP2C9.
- mikonazol	Minskning av intrinsic clearance och ökning av den fria fraktionen warfarin i plasma. Hämning av CYP450-medierad metabolism av warfarin.
- paracetamol	Hämning av warfarins metabolism. Påverkan på bildandet av koagulationsfaktorer.
- amitriptylin	Minskad metabolism av warfarin. Ökad absorption av warfarin.

- cimetidin - disulfiram - makrolider (t ex azitromycin, erytromycin, klaritromycin) - antimykotika (t ex itrakonazol, ketokonazol) - kloramfenikol	Minskad metabolism av warfarin.
- propafenon	Minskad clearance av warfarin.
- protonpumpshämmare (omeprazol, pantoprazol, lansoprazol, rabeprazol, esomeprazol)	Minskad metabolism av warfarins mindre aktiva R-enantiomer.
- etakrynsyra	Bortträngning av warfarin från plasmaproteiner
- fenytoin, fosfenytoin	Bortträngning av warfarin från bindningsställen på plasmaproteiner kan initialt leda till ökad effekt av warfarin. På längre sikt kan dock fenytoin/fosfenytoin leda till minskad effekt av warfarin, se ovan.
- gemfibrozil	Minskad metabolism av warfarin. Bortträngning av warfarin från bindningsställen på plasmaproteiner.
- tyroideahormoner (levotyroxin, liotyronin)	Ökad metabolism av vitamin K-beroende koagulationsfaktorer.
- penicilliner (t ex amoxicillin, kloxacillin) - kinoloner (t ex ciprofloxacin, norfloxacin) - dextropropoxifen - disopyramid - flutamid - glukosamin - ifosfamid - mesna - prednisolon/prednison - rofecoxib - rosuvastatin - tramadol	Okänd mekanism. Disopyramid/kloxacillin: Motsatt effekt har också rapporterats, se ovan. Glukosamin: Förhöjda INR-värden har rapporterats hos patienter som tar glukosamin tillsammans med vitamin K-antagonister. Patienter som behandlas med orala vitamin K-antagonister bör därför övervakas noga vid insättning eller utsättning av glukosaminbehandling.

Övriga interaktioner

Alkohol	Ett måttligt intag av alkohol påverkar inte Warans effekt. Kronisk hög alkoholkonsumtion kan öka eller minska effekten av Waran, genom påverkan på dess metabolism.
Växtbaserade läkemedel	
- johannesört	Kombinationen ska undvikas (se ovan och avsnitt Kontraindikationer).
Livsmedel	
- livsmedel med högt innehåll av K-vitamin såsom kål, broccoli, avokado och spenat	Kan reducera warfarins antikoagulatoriska effekt, genom direkt antagonism eller påverkan på warfarins absorption. En stor variation från dag till dag av konsumtionen av K-vitaminrika livsmedel kan bidra till problem med att ställa in den rätta dosen. Normal variation av intag av K-vitaminrika livsmedel påverkar normalt inte effekten av warfarin.
- tranbär	Ökad effekt av warfarin. Dödsfall på grund av inre blödningar har rapporterats efter samtidigt intag av warfarin och en okänd mängd tranbärsjuice.
Vitaminer och kosttillskott	
- koenzym Q10	Minskad effekt av warfarin på grund av likhet i den kemiska strukturen mellan koenzym Q10 och vitamin K2.
- kosttillskott; vitamin A, E	Ökad effekt av warfarin. Okänd mekanism.

Graviditet

Graviditet

Baserat på erfarenhet från människa kan warfarin orsaka kongenitala missbildningar och fosterdöd när det ges under graviditeten (se avsnitt Kontraindikationer).

Warfarin passerar snabbt över placentan. Användning av warfarin under graviditet rekommenderas inte, såvida det inte är absolut nödvändigt, och är kontraindicerat under den första trimestern samt under de fyra sista veckorna av graviditeten (se avsnitt Kontraindikationer). Warfarin kan orsaka allvarliga missbildningar, blödningar hos fostret och fosterdöd.

Användningen av warfarin under graviditet kan resultera i fetalt warfarinsyndrom, ett *chondrodysplasia punctata*-liknande syndrom. Ett syndrom som karaktäriseras av näshypoplasi, punkterat brosk vid röntgenundersökning (speciellt i ryggraden och i rörbenen), smala fingrar och händer, optikusatrofi, grå starr som leder till partiell eller fullständig blindhet, tillväxthämning och mental retardation och mikrocefali. Om speciella indikationer föreligger kan behandling av specialist bli aktuell.

Amning

Warfarin passerar över i modersmjölk men vid terapeutiska doser av warfarin förväntas ingen påverkan på barnet. Warfarin kan användas under amning.

Fertilitet

Fertila kvinnor ska använda effektiv preventivmetod under behandling med warfarin.

Trafik

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

Biverkningar

Behandling med warfarin kan orsaka blödning, även allvarliga, från samtliga organ, inklusive epistaxis, hemoptys, hematuri, gingival blödning, blåmärken, vaginal blödning, subkonjunktival blödning, gastrointestinal blödning, hjärnblödning, förlängd och omfattande blödning efter kirurgi eller trauma. Blödningar som lett till död, sjukhusvistelse eller behov av transfusion har rapporterats bland patienter som står på långtidsbehandling med antikoagulantia.

Oberoende riskfaktorer för större blödningar under antikoagulationsbehandling med warfarin är:

- hög ålder
- intensitet av behandling
- tidigare hjärnblödning
- tidigare gastrointestinal blödning.

Personer med genetiska varianter av de polymorfa enzymen CYP2C9 och VKOR (se avsnitten Dosering, Varningar och försiktighet, Farmakodynamik samt Farmakokinetik) som ger en ökad känslighet för warfarin löper en ökad risk för alltför kraftig antikoagulativ effekt vid warfarinbehandling, vilket kan öka risken för blödningskomplikationer. Hemoglobinnivåer och PK-INR måste kontrolleras noggrant.

Biverkningarna är indelade i frekvenskategorier enligt följande konvention (CIOMS): mycket vanliga (≥1/10); vanliga (≥1/100, <1/10); mindre vanliga (≥1/1 000, <1/100); sällsynta (≥1/10 000, <1/1 000); mycket sällsynta (<1/10 000); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).
Inom varje frekvensområde anges biverkningarna efter fallande allvarlighetsgrad.

Systemorganklass	Frekvens	Biverkningar
Blodet och lymfsystemet	Mycket vanliga	Blödning från olika organ
	Vanliga	Ökad känslighet för warfarin vid långtidsbehandling
	Mindre vanliga	Anemi
Immunsystemet	Mycket sällsynta	Överkänslighetsreaktioner
Blodkärl	Mycket sällsynta	Blå tåsyndrom
Magtarmkanalen	Mindre vanliga	Kräkning, illamående, diarré
	Mycket sällsynta	Melena
	Ingen känd frekvens	Buksmärta (sekundärt till blödning)
Lever och gallvägar	Sällsynta	Förhöjda leverenzymvärden, gulsot
Hud och subkutan vävnad	Sällsynta	Vaskulit, nekros, hudnekros, alopeci, utslag, urtikaria, klåda

Metabolism och nutrition	Ingen känd frekvens	Kalcifylaxi
Njurar och urinvägar	Ingen känd frekvens	Antikoagulationsrelaterad nefropati (se avsnitt Varningar och försiktighet)

Rapportering av misstänkta biverkningar
Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se. Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Överdosering

Symtom
Den primära effekten vid överdosering av warfarin är ökat PK-INR med påföljande risk för blödning. Ökningen av PK-INR korrelerar med halveringstiden för faktor VII och uppträder vanligen inom 24 timmar samt når maximalt värde 36 till 72 timmar efter intag.

Kliniska symtom uppträder efter några få dagar eller veckor efter intag och inkluderar näsblod, blödande tandkött, blekhet, hematom runt leder och skinkor, blod i urinen samt i feces. Andra symtom kan vara ryggvärk, blödande läppar, slemhinneblödning, buksmärta, kräkning och petekier. Senare symtom är paralys på grund av hjärnblödning och slutligen blödningschock och död.

Behandling
Kontakt med giftinformationscentral rekommenderas.
Ventrikeltömning om befogat. Behandling med aktivt kol kan övervägas inom en timme efter intagen överdos. Med ledning av koagulationsprover och kliniska symtom kan K-vitamin behöva ges. Vid svår förgiftning ges högre doser K-vitamin och vid allvarliga blödningar komplettering med intravenösa infusion er av koagulationsfaktorer med i första hand protrombinkomplex-koncentrat. På grund av warfarins halveringstid på 20-60 timmar krävs observation av patienten under flera dygn. Diskutera alltid med koagulationsexpert vid tveksamhet.

Farmakodynamik

Waran innehåller warfarin i form av warfarinnatrium och är ett syntetiskt antikoagulans av kumarintyp. Warfarinnatrium är ett lättlösligt salt som kan ges såväl peroralt som parenteralt. Warfarinet i Waran och är ett racemat av (S)-warfarin och (R)-warfarin.

Warfarin inducerar en antikoagulativ effekt genom att blockera vitamin K-cykeln. Vitamin K är nödvändigt för att fullborda syntesen av koagulationsfaktorerna II, VII, IX och X, i levern. För att dessa koagulationsfaktorer ska bli koagulationsmässigt aktiva krävs att glutaminsyra i faktorerna karboxyleras. Detta sker genom att vitamin K_1 (från föda) först reduceras med hjälp av vitamin K-reduktas till vitamin KH_2. Vitamin KH_2 oxideras därefter till vitamin K 2,3-epoxid i en reaktion där glutaminsyran i faktor II, VII, IX och X (samt koagulationshämmarna protein C och dess kofaktor protein S), karboxyleras. Vitamin K 2,3-epoxid

reduceras därefter tillbaka till vitamin K_1 med hjälp av vitamin K-epoxidreduktas. Warfarin blockerar vitamin K-epoxidreduktas (VKOR), samt till viss del vitamin K-reduktas, och förhindrar därmed omvandlingen av vitamin K 2,3-epoxid tillbaka till vitamin K_1 och vitamin KH_2, vilket i sin tur leder till färre aktiva koagulationsfaktorer.

Genetiska skillnader i genen för vitamin K-epoxidreduktas (VKORC1) har visats ha betydelse för dosbehovet av 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 (se avsnitten Dosering, Varningar och försiktighet, Biverkningar samt Farmakokinetik).

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. Den antikoagulativa effekten inträder inom 36 till 72 timmar och den maximala effekten efter 5-7 dagar. Effektens varaktighet efter behandlingens avslutande beror på hur snabbt resyntesen av de vitamin K-beroende koagulationsfaktor erna sker, vilket vanligen tar cirka 4-5 dygn.

Farmakokinetik

Absorption
Warfarin absorberas snabbt från det gastrointestinala området med liten interindividuell variation.

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

Metabolism
Warfarinet i Waran är ett racemat av (S)-warfarin och (R)-warfarin. Efter administrering av racematet uppvisar (R)- och (S)-warfarin likartad systemisk exponering, med en S:R-exponeringskvot på ungefär 1:2. Farmakokinetiska/farmakodynamiska studier visar dock att den antikoagulativa effekten av racemiskt warfarin nästa uteslutande beror på (S)-warfarin, som är ungefär 1 000 gånger så potent som (R)-warfarin baserat på PK/PD-modellering. Metaboliterna som bildas i levern är antingen inaktiva eller har mycket låg aktivitet. R- och S-isomeren metaboliseras via olika vägar varvid varje isomer ger upphov till två olika alkoholer. (S)-warfarin metaboliseras huvudsakligen via CYP2C9 och (R)-warfarin till största delen av CYP1A2 och CYP3A4. 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
Warfarin utsöndras som inaktiva metaboliter i gallan varefter de reabsorberas och utsöndras i urinen. Halveringstiden för elimination av warfarin är 20 till 60 timmar. För (R)-warfarin varierar halveringstiden mellan 37 och 89 timmar och för (S)-warfarin mellan 21 och 43 timmar. Renalt clearance av (S)- och (R)-warfarin är försumbart (se avsnitt Dosering).

Speciella patientfaktorer
Ålder: Oralt clearance av (S)-warfarin minskar linjärt med stigande ålder i vuxna. (se avsnitt Dosering).

Kroppsvikt: Dosbehovet av warfarin ökar med ungefär 11% per 0,25 m^2 kroppsyta.

Pediatrisk population: Oralt clearance normaliserat till kroppsvikt av (S)-warfarin hos barn minskar från 18,1 ml/min/kg hos prepubertala barn till 12,6 ml/min/kg hos barn i puberteten och når vuxnas värden efter puberteten. Denna trend korrelerar med leverns utveckling (se avsnitt Dosering).

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% (referens)
*1/*2	20%
*1/*3	34%
*2/*2	36%
*2/*3	57%
*3/*3	78%

Nedsatt njurfunktion: Renal funktion förefaller inte påverka systemisk exponering av warfarin, men det finns andra skäl till speciella behandlingsrekommendationer, se avsnitt Dosering.

Nedsatt leverfunktion: Nedsatt leverfunktion kan förstärka effekten av warfarin genom hämmad syntes av koagulationsfaktorer samt minskad metabolism av warfarin (se avsnitt Dosering, Kontraindikationer och Varningar och försiktighet).
Det finns inga uppgifter om effekten av nedsatt leverfunktion på warfarins farmakokinetik. En ökad systemisk exponering förväntas vid måttlig till svår funktionsnedsättning.

Prekliniska uppgifter

Det finns ingen preklinisk information avseende allmäntoxicitet, genotoxicitet och karcinogenicitet som bedöms vara av betydelse för den kliniska säkerheten utöver den information som ges i andra delar av produktresumén. Ökad frekvens av blödningar och fosterdöd har setts hos avkomman till råttor, som behandlats med warfarin i doser om 1-500 gånger de doser som används till människa.

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

En tablett innehåller 2,5 mg warfarinnatrium.

Hjälpämne med känd effekt: laktosmonohydrat 50 mg/tablett.

Förteckning över hjälpämnen

Laktosmonohydrat
Majsstärkelse
Kalciumvätefosfatdihydrat
Povidon
Magnesiumstearat
Indigokarmin (färgämne E 132)

Blandbarhet

Ej relevant.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

Plastburk: 5 år.
Blister: 3 år.

Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

Behandlingskort, patientinformation och Waran-bricka att hänga runt halsen kan rekvireras från Orifarm Healthcare.

Egenskaper hos läkemedelsformen

Tablett

Tabletterna är blå och runda med krysskåra.

Tabletten kan delas i två lika stora doser (men den kan inte delas i fyra lika stora doser).

Förpackningsinformation

Tablett 2,5 mg blå runda, odragerade med krysskåra, 7 mm
100 tablett(er) burk, 121:44, F
98 x 1 tablett(er) blister (fri prissättning), *tillhandahålls ej*