

## SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

### 1. HEITI LYFS

Kóvar 2 mg töflur.

### 2. VIRK INNIHALDSEFNI OG STYRKLEIKAR

Hver tafla inniheldur warfarínatríum 2 mg.

Lyfið inniheldur mjólkursykur. Í hverri töflu eru 42 mg af mjólkursykurmonohýdrati.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

### 3. LYFJAFORM

Tafla.

Hvítar, hringlaga, flatar töflur, 8 mm í þvermál með deiliskoru á annarri hliðinni.

Töflunni má skipta í jafna helminga.

### 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

#### 4.1 Ábendingar

Bráð blóðsegamyndun og blóðsegarek.

Fyrirbyggjandi meðferð þegar hætta er á blóðsegamyndun og blóðsegareki.

#### 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Kóvar er gefið einu sinni á dag. Lengd meðferðar fer eftir ábendingu.

#### Skammtastærðir handa fullorðnum

*70 ára og yngri:* Ráðlagður upphafsskammtur er 6 mg einu sinni á dag í 3 daga. INR er mælt á 4. degi og skammtastærð ræðst fyrir hvern sjúkling eftir niðurstöðunni. Venjulegur viðhaldsskammtur er 2 til 8 mg daglega.

*Eldri en 70 ára eða langvinn veikindi:* 4 mg daglega í 3 daga, INR mælt á 4. degi.

Ef sjúklingur hefur verið í meðferð með warfaríni áður má byrja á fyrri viðhaldsskammti aftur og mæla INR á 4. degi.

Ekki er hægt að mæla með hærri upphafsskömmtum en að ofan greinir og við flestar klínískar aðstæður eru hærri upphafsskammtar ekki réttlætanagerir. Segavarnarhrif lyfsins nást ekki hraðar með stærri skömmtum en hætta á blæðingum eykst.

*Eftirlit með segavarnarmeðferð:* Gera skal storkupróf áður en meðferð hefst. Warfarín hefur þröngt skammtabil og næmi sjúklinga fyrir lyfinu getur verið breytilegt, bæði frá einum sjúklingi til annars og hjá hverjum sjúklingi. Því skal ávallt hafa eftirlit með meðferðinni, með reglulegu millibili. Sumir sjúklingar sýna meira næmi fyrir lyfinu en aðrir, sem getur verið vegna erfðapátta (sjá kafla 4.4 og 5.2), skertrar lifrarstarfsemi, hjartabilunar eða milliverkana (sjá kafla 4.5).

### Ráðlögð INR-meðferðargildi

Mælt er með að skammtar séu stilltir þannig að INR verði milli 2 og 3 við meðferð eða fyrirbyggjandi meðferð við blóðsegamyndun í bláæðum, lungnablóðsegarek, gáttatífi (sem ekki stafar af hjartalokusjúkdómi), alvarlegum hjartavöðvasjúkdómi með sleglavíkkun (dilated cardiomyopathy), flóknum hjartalokusjúkdómum og fyrir lífrænar gervilokur í hjarta. Fyrir ólífrænar hjartalokur og við bráðri kransæðastíflu ætti að halda INR milli 2,5 og 3,5.

### Skammtastærðir handa börnum

Upplýsingar um skömmun warfaríns handa börnum eru takmarkaðar. Upphafsskammtur er venjulega 0,2 mg/kg einu sinni á dag handa börnum með eðlilega lifrarstarfsemi og 0,1 mg/kg einu sinni á dag handa börnum með skerta lifrarstarfsemi. Skömmun fyrir börn ætti að miða að sama INR og fyrir fullorðna. Meðferð með warfaríni hjá börnum ætti að vera í höndum barnalækna.

### Aldraðir

Engar sérstakar ráðleggingar eiga við um skömmun fyrir aldraða. Fylgjast skal með öldruðum, með tilliti til blæðinga, vegna þess að þeir eru í aukinni hættu á aukaverkunum af völdum warfaríns.

### Skert lifrarstarfsemi

Vegna þess að warfarín umbrotnar í lifur og þar á sér einnig stað nýmyndun storkuþátta, má gera ráð fyrir að minnkuð lifrarstarfsemi leiði til aukinnar verkunar warfaríns. Því þarf að fylgjast vel með INR hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi. Ekki má nota warfarín handa sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.3).

### Skert nýrnastarfsemi

Ekki er nauðsynlegt að breyta skömmun vegna skertrar nýrnastarfsemi eða eftir kviðskilun.

## **4.3 Frábendingar**

- Ofnæmi fyrir warfaríni eða einhverju hjálparefnanna.
- Fyrsti þriðjungur og síðustu 4 vikur meðgöngu (sjá kafla 4.6).
- Alvarlega skert lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.2).
- Sjúklingar sem eru í aukinni blæðingarhættu (þ.m.t. sjúklingar með tilhneigingu til blæðinga, æðahnúta í vélinda, slagæðagúlpa, magasár, mikil sár (m.a. eftir skurðaðgerðir), heilæða-sjúkóma, hjartapelsbólgu af völdum baktería, illkynja háþrýsting) eða þarfnast mænustungu.

Sjúklingar sem eru í meðferð með warfaríni mega ekki nota *Hypericum perforatum* (jóhannesarjurt, jónsmessurunni) vegna þess að samhliða notkun minnkar plasmabéttni warfaríns og dregur þannig úr áhrifum meðferðarinnar (sjá kafla 4.5).

## **4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun**

Þegar ávinningur af fyrirbyggjandi meðferð við blóðsegareki hefur verið veginn á móti hættu á blæðingum er mikilvægt að meta hversu líklegt sé að sjúklingurinn geti farið nákvæmlega eftir fyrirmælum um meðferðina. Sjúklingar með ellinglöp og áfengissjúklingar gætu t.d. átt erfitt með að fylgja fyrirmælum um meðferð með warfaríni.

Milliverkanir geta haft áhrif á verkun warfaríns. Því þarf að fylgjast sérstaklega vel með verkun warfaríns í upphafi meðferðar með nýju lyfi, þegar henni er hætt og þegar verið er að aðlaga skammta þess (sjá kafla 4.5).

Fjölmarginir þættir geta haft áhrif á segavarnandi áhrif warfaríns. Þessir þættir geta verið bráðir sjúkdómar, of- eða vanstarfsemi skjaldkirtils, uppköst, niðurgangur og hjartabilun með hægt blóðflæði í lifur (hepatic stasis). Miklar breytingar á mataræði (t.d. yfir í grænmetisfæði) geta haft áhrif á frásog K-vítamíns og þannig einnig haft áhrif á verkun warfaríns. Slíkar breytingar kalla á aukið eftirlit við meðferð.

Læknar og sjúklingar verða að vera meðvitaðir um aukna hættu á blæðingum, einkum í meltingarvegi, ef sjúklingur fær samhliða meðferð með bólgueyðandi verkjalyfjum (NSAID) og acetylsalicýlsýru (sjá kafla 4.5).

Hjá sjúklingum með stökkbreytingu í erfðavísi ensímsins CYP2C9 er helmingunartími brotthvarfs warfaríns lengdur (sjá kafla 4.8 og 5.2). Hjá þessum sjúklingum verður að nota lágan viðhaldsskammt og vera má að þeir séu í aukinni hættu vegna blæðinga ef notaður er hár upphafsskammtur.

Meta skal hvort hætta þurfi meðferð með warfaríni nokkrum dögum fyrir fyrirhugaða skurðaðgerð. Að minnsta kosti skal mæla INR og aðlaga skömmtun áður en nokkur aðgerð er framkvæmd (þ.m.t. aðgerðir sem tannlæknar framkvæma).

Forðast ætti alla inndælingu í vöðva meðan á meðferð með segavarnarlyfi stendur vegna hættu á margúl.

Kóvar töflur innihalda mjólkursykur. Sjúklingar með sjaldgæfu arfgengu sjúkdómana galaktósaóþol, laktasaskort eða vanfrásog glúkósa- galaktósa eiga ekki að nota lyfið.

#### 4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Warfarín hefur þröngt skammtabil og fjöldi lyfja milliverkar við warfarín. Ráðleggja skal sjúklingum að hafa samráð við lækni sinn í öllum tilfellum áður en samhliða meðferð er hafin með öðrum lyfjum og einnig ef skammtastærð lyfja er breytt eða notkun þeirra hætt. Þetta á einnig við um lausasölulyf, náttúrulyf, fæðubótarefni og vítamín sem notuð eru í skömmtum sem eru stærra en almennt ráðlagðir dagsskammtar.

Smám saman má lengja tímann milli INR mælinga eftir því sem læknir og sjúklingur öðlast meiri reynslu að meðferð hjá hverjum og einum. Rannsóknir þurfa hinsvegar að vera tíðari þegar byrjað er á eða hætt er að nota einhver önnur lyf.

Önnur lyf geta milliverkað við warfarín vegna lyfhrifa og/eða lyfjahvarfa.

##### Lyfjahvarfamilliverkanir

Warfarín umbrotnar fyrir tilstilli lifrarensíma (sjá kafla 5.2). Annað lyf sem umbrotnar fyrir tilstilli sömu ensíma getur hamlað eða hvatt þessi ensím. Afleiðing þess getur orðið sú að blóðþéttni warfaríns annað hvort eykst eða minnkar (sjá kafla 5.2).

Warfarín er mjög mikið próteinbundið og milliverkanir geta komið fram vegna tilfærslu.

*Lyf sem minnka verkun warfaríns (lækka INR)*

Flokkur	Heiti	Möguleg áhrif
Hjarta og blóðrás	Colestyramin	Minnkað frásog warfaríns og áhrif á lifrarpárma hringrás.
	Bosentan	Hvötun á umbrotum warfaríns sem verða fyrir tilstilli CYP2C9/CYP3A4 í lifur.
Meltingarfæralyf	Aprepitant	Hvötun á umbrotum warfaríns sem verða fyrir tilstilli CYP2C9.
Sveppalyf	Griseofulvin	Griseofulvin milliverkar við warfarín með óþekktum hætti.
Sýklalyf	Dicloxacillin	Hvötun ensíma í lifrarfrymisögnum.
	Rifampicin	Aukin umbrot warfaríns. Forðast skal samhliða notkun þessara lyfja.
	Ritonavir	Breytt umbrot warfaríns.
Miðtaugakerfi	Barbitúröt (t.d. fenemal)	Aukin umbrot warfaríns.
	Flogaveikilyf (carbamazepin)	Aukin umbrot warfaríns.

Flokkur	Heiti	Möguleg áhrif
Frumuhemjandi lyf	Aminoglutetímíð	Aukin umbrot warfaríns.
	Azatioprin	Minnkað frásog warfaríns og aukin umbrot þess.
	Nevirapin	Hvatar umbrotum warfaríns sem verða fyrir tilstilli CYP2C9.
Náttúrulyf	<i>Hypericum perforatum</i> (jóhannesarjurt, jónsmessu-runni)	Hvatar umbrotum warfaríns í lifur. Hvötunin getur varað í a.m.k. 2 vikur eftir að meðferð með <i>Hypericum perforatum</i> er hætt (sjá kafla 4.3).
	Ginseng	Líklega hvötun á umbrotum warfaríns í lifur. Forðast skal samhliða notkun.
Fæðubótarefni	Coensím Q10	Líklega samkeppnisblokkun milli coensíms Q10 og warfaríns.
Fæða	Lárpera (avocado)	Aukin umbrot eða minnkað frásog warfaríns.
	Fæða sem inniheldur K-vítamín (t.d. hvítkál, spergilkál og spínat)	Blokkar verkun warfaríns.

Lyf sem auka verkun warfaríns (hækka INR)

Flokkur	Heiti	Möguleg áhrif
Blóð og blóð-myndandi líffæri	Abciximab	Hömlun blóðstorkuþátta.
	Tirofiban	
	Eptifibatíð	
	Clopidogrel	
	Heparín	
Meltingarfæri og efnaskipti	Cimetidin	Minnkuð umbrot warfaríns.
Hjarta og blóðrás	Amiodaron	Minnkuð umbrot warfaríns innan einnar viku við samhliða notkun amiodarons. Áhrifin geta varað í 1-3 mánuði eftir að notkun amiodarons er hætt.
	Etacrynsýra	Etacrynsýra milliverkar við warfarín með óþekktum hætti.
	Fluvastatin	Fluvastatin milliverkar við warfarín með óþekktum hætti.
	Gemfibrozil	Minnkuð umbrot warfaríns og tilfærsla warfaríns úr bindiseti á próteini.
	Propafenon	Minnkaður útskilnaður warfaríns.
	Kinidín	Minnkuð nýmyndun storkuþátta.
	Rosuvastatin	Rosuvastatin milliverkar við warfarín með óþekktum hætti.
	Simvastatin	Samkeppni um umbrot sem verða fyrir tilstilli cytokróm P450 3A4.
Húðlyf	Miconazol	Minnkaður útskilnaður warfaríns og hækkað hlutfall óbundins warfaríns í plasma; hömlun á umbrotum warfaríns sem verða fyrir tilstilli cytokróm P450.
Þvag- og kynfæri og kynhormónar	Danazol	Minnkuð umbrot warfaríns og/eða bein áhrif danazols á storku og fibrinsundrun.
	Testósterón	Testósterón milliverkar við warfarín með óþekktum hætti.

<b>Flokkur</b>	<b>Heiti</b>	<b>Möguleg áhrif</b>
Hormónalyf til almennrar (systemic) verkunar	Skjaldkirtilshormón	Aukin umbrot K-vítamín háðra storkuþátta.
Sýklalyf	Penisillín (cloxacillin)	Cloxacillin milliverkar við warfarín með óþekktum hætti.
	Kinolonar (ciprofloxacin, norfloxacin)	Kinolonar milliverka við warfarín með óþekktum hætti.
	Makrólíðar (azitromycin, claritromycin, erytromycin)	Minnkuð umbrot warfaríns.
	Sveppalyf (fluconazol, itraconazol, ketoconazol, metronidazol)	Minnkuð umbrot warfaríns.
	Klóramfenikól	Minnkuð umbrot warfaríns.
	Sulfametoxazol	Minnkuð umbrot warfaríns og tilfærsla warfaríns úr bindiseti á próteini.
Lyf við sjúkdómum í vöðvum, liðum og beinum	Acetýlsalicýlsýra	Tilfærsla warfaríns af albumíni í plasma, hömlun á umbrotum warfaríns, bein blóðþynningaráhrif og magasár.
	Bólguþandi lyf (NSAID)	Samkeppni um umbrot sem verða fyrir tilstilli cytochróm P450 2C9.
	Leflunomíð	Hömlun á umbrotum warfaríns sem verða fyrir tilstilli CYP2C9.
	Parasetamól	Hömlun á umbrotum warfaríns eða áhrif á myndun storkuþátta (gerist líklega ekki ef notað er minna en 2 g af parasetamóli á dag).
	Fenylbutazon	Minnkuð umbrot warfaríns og tilfærsla warfaríns úr bindiseti á próteini. Forðast skal samhliða notkun þessara lyfja.
Miðtaugakerfi	Flogaveikilyf (fosfentoin, fentoin)	Tilfræsla warfaríns úr bindiseti á próteini, aukin umbrot warfaríns.
	Tramadól	Tramadól milliverkar við warfarín með óþekktum hætti.
	<i>Þunglyndislyf</i>	
	Amitriptylín	Minnkuð umbrot og aukið frásog warfaríns.
	Fluoxetin	Bæling á umbrotum warfaríns. Fluoxetin er talið hamla cytochróm P450 2C9 ísóensíminu (CYP2C9). Þetta ensím umbrýtur S-warfarín sem er sú handhverfa warfaríns sem hefur meiri verkun. Bæði warfarín og fluoxetin eru að auki fast bundin albumíni. Þegar bæði lyfin eru notuð aukast líkur á tilfærslu annars hvors þeirra
	Fluvoxamin	Fluvoxamin hamlar cytochróm P450 2C9 ísóensími.
	Paroxetin	Paroxetin milliverkar við warfarín með óþekktum hætti.
	Sertralin	Sertralin milliverkar við warfarín með óþekktum hætti.
Frumuhemjandi lyf	Fluorouracil	Minnkuð nýmyndun cytochróm P450 2C9 ensíma sem sjá um umbrot warfaríns.
	Capecitabin	Bæling CYP2C9 ísóensíma.
	Imatinib	Samkeppnishömlun á ísóensími CYP3A4. imatinib hamlar umbrotum warfaríns sem verða fyrir tilstilli CYP2C9 og CYP2D6.

Flokkur	Heiti	Möguleg áhrif
	Ifosfamíð	Ifosfamíð milliverkar við warfarín með óþekktum hætti.
	Tamoxifen	Tamoxifen milliverkar við warfarín með óþekktum hætti.
Lyf gegn misnotkun áfengis	Disulfiram	Minnkuð umbrot warfaríns.
Fæðubótarefni	A-vítamín, E-vítamín	A-vítamín og E-vítamín milliverka við warfarín með óþekktum hætti.
Fæða	Trönuber	Trönuber milliverka við warfarín með óþekktum hætti.

Lyf sem geta hækkað eða lækkað INR.

Flokkur	Heiti	Möguleg áhrif
Annað	Áfengi	Áfengi hamlar eða hvatar umbrotum warfaríns.

#### 4.6 Meðganga og brjóstgjöf

##### Meðganga

Warfarín berst hratt yfir fylgju. Ekki má nota warfarín á fyrsta þriðjungi og síðustu 4 vikum meðgöngu (sjá kafla 4.3). Tímabilið þar á milli ætti aðeins að nota warfarín ef brýna nauðsyn ber til.

Warfarín getur valdið vansköpunum og blæðingum hjá fóstri. Einnig getur warfarín valdið fóstur-dauða. Notkun warfaríns á meðgöngu getur valdið warfarín-heilkenni hjá fóstrinu, en það líkist kölkunarbrjóskskröm (chondrodysplasia punctata). Einkenni eru vanvöxtur nefis (söðulnef og aðrar brjóskaflmyndanir), brjóskefver er rákóttur á röntgenmyndum (sérstaklega í hrygg og á lengri beinum), litlir fingur og hendur, augnrýrnun, smár heili, andlegur vanþroski, lítil vöxtur og ský á augum sem valdið geta sjónskerðingu eða blindu.

##### Brjóstgjöf

Konur sem hafa barn á brjósti mega nota warfarín.

Warfarín skilst ekki út í brjóstamjólki í mælanlegri þéttni og hefur ekki áhrif á blóðstorkuvirkni í blóði barns sem haft er á brjósti.

#### 4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

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

#### 4.8 Aukaverkanir

Blæðingar eru algengasta aukaverkun warfaríns enda eru segavarnaráhrif lyfsins þau áhrif sem sóst er eftir. Sem dæmi um blæðingar er hægt að nefna blóðnasir, blóðhósta, blóð í þvagi, tannholds-blæðingar, marbletti af litlu tilefni, blæðingar í fæðingarvegi, blæðingar í tárú augans, blæðingar í meltingarvegi, langvarandi og miklar blæðingar eftir skurðaðgerðir eða áverka. Blæðingar geta komið fyrir í öllum líffærum og þær geta verið alvarlegar. Greint hefur verið frá alvarlegum blæðingum sem leitt hafa til dauða, sjúkrahúsvistar eða blóðgjafar hjá sjúklingum sem fengið hafa langtíma segavarnarmedferð.

Ýmsir óháðir áhættuþættir hafa áhrif á blæðingar meðan á meðferð með warfaríni stendur. Dæmi um slíka þætti eru hár aldur, það hve kröftug segavarnarmedferðin er, saga um heilaáfall, saga um blæðingar í meltingarvegi, aðrir samhliða sjúkdómar og gáttatíf.

Vera má að hjá sjúklingum með breytileika í CYP2C9 ensíminu sé aukin hætta á of mikilli segavörn og blæðingum (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Fylgjast þarf náið með þéttni blóðrauða og með INR.

Tíðni	Mjög algengar ( $\geq 1/10$ )	Algengar ( $\geq 1/100$ til $< 1/10$ )	Sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$ til $< 1/100$ )	Mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$ )	Koma örsjaldan fyrir ( $< 1/10.000$ )
Líffæra-flokkur					
Blóð og eitlar	Blæðingar í ýmsum líffærum	Aukið næmi fyrir warfaríni eftir langtíma meðferð	Blóðleysi	Rauðkyrninga-ger (eosinophilia)	Kólesteról-segarek
Meltingarfæri			Uppköst, kviðverkir, ógleði, niðurgangur		
Nýru og þvagfæri				Nýrnabólga, pípludrep, steinar í þvagvegum	
Húð og undirhúð				Exem, æðabólga, vefjadrep, hárlos, útbrot, ofsa-kláði, kláði	
Ónæmiskerfi				Ofnæmisviðbrögð	
Lifur og gall				Hækkun lifrarsíma, gula	

#### 4.9 Ofskömmtnun

Komi til ofskömmtnunar skal tafarlaust hafa samband við Blæðara- og storkumeinamiðstöð Landspítalans í síma 824 5539.

##### Einkenni

Helstu áhrif ofskömmtnunar með warfaríni eru hækkað INR og þar af leiðandi aukin hætta á blæðingum. Upphaf hækkunar á INR er í samhengi við helmingunartíma storkuþáttar VII. Hækkað INR kemur yfirleitt fram innan 24 klst. og nær hámarki 36 til 72 klst. eftir inntöku.

Klínísk einkenni ofskömmtnunar geta varað í nokkra daga eða vikur eftir inntöku og koma fram sem blóðnasir, tannholdsblæðingar, húðfólvi, margúlar við liði og þjóhnappa, en einnig blóð í þvagi og hægðum. Önnur möguleg einkenni eru bakverkur, blæðandi varir, blæðingar í slímhimnum, kviðverkir, uppköst og punktblæðingar. Síðar getur komið fram lömum vegna heilablæðingar, blæðingarlost og dauði.

##### Meðferð

Við ofskömmtnun skal veita stuðningsmeðferð og meðferð í samræmi við einkenni. Fyrst skal gefa mótefnið fytomenadion ( $K_1$ -vítamín) og ef þess gerist þörf skal gefa þykkni storkuþátta með innrennsli í bláæð, ferskfrosið plasma og blóð. Vegna þess að helmingunartími warfaríns er 20-60 klst þarf að vakta sjúkling í langan tíma.

Aðferðir notaðar gegn blæðingum og/eða of mikilli blóðþynningu meðan á meðferð stendur eða vegna ofskömmtnunar með warfaríni, fara eftir umfangi blæðinga, INR gildi og hættu á segareki.

*INR yfir meðferðargildi en þó lægra en 7 án umtalsverðra blæðinga:*

Minnkið skammt warfaríns eða sleppið skammti, mælið oftar og haldið síðan áfram með minni skammti af warfaríni þegar INR hefur náð meðferðargildi. Ef INR er einungis lítið eitt yfir meðferðargildi getur verið að ekki þurfi að breyta skömmtun.

*INR 7 eða hærra án umtalsverðra blæðinga:*

Hættið meðferð með warfaríni og gefið K-vítamín (5 til 10 mg til inntöku eða undir húð), sem ætti að leiða til þess að INR lækki töluvert á 24 til 48 klst. Mælið oft og gefið meira K1-vítamín ef nauðsynlegt er. Haldið meðferð áfram með lægri skammti warfaríns þegar INR hefur náð meðferðargildi.

*Hækkad INR ásamt alvarlegum blæðingum:*

Hættið meðferð með warfaríni og gefið K-vítamín (10 mg með hægu innrennsli í bláæð) ásamt fersku plasma eða prótrombínþykkni (prothrombin complex concentrate) eftir því hve þörfin er brýn; storkuþáttur VIIa kemur til greina í staðinn fyrir PCC. Endurtaka má K1-vítamín gjöf á 12 klst. fresti.

## **5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **5.1 Lyfhrif**

Flokkun eftir verkun: Segavarnarlyf, Vítamín K hemlar, ATC flokkur: B01AA03.

Warfarín er segavarnarlyf sem hamlar nýmyndun K-vítamín háðra storkuþátta í lifur. K-vítamín er mikilvægt fyrir nýmyndun storkuþáttanna II, VII, IX og X í lifur. Storkuþættirnir myndast með tengingu karboxýlhóps á próteinförsting þeirra og í því ferli oxast K-vítamín yfir í K-vítamín 2,3-epoxíð. Segavarnarlyf til inntöku koma í veg fyrir að K-vítamín 2,3-epoxíð afoxist til baka í K-vítamín og valda þannig uppsöfnun á K-vítamín 2,3-epoxíði. Þar með dregur úr magni K-vítamíns sem aftur veldur hömlun á nýmyndun storkuþáttanna. Niðurstaðan er því minnkuð blóðþéttni storkuþáttanna og þar með segavörn.

Segavarnandi verkun lyfsins kemur fram innan 36-72 klst. frá inntöku og nær hámarki eftir 5 til 7 daga. Þegar notkun lyfsins er hætt gengur segavörnin ekki strax til baka en það hve lengi hún varir er háð því hve hröð nýmyndun K-vítamín háðra storkuþátta er en hún tekur yfirleitt 4 til 5 daga.

S-warfarín er tvisvar til fimm sinnum virkari en R-handhverfa warfaríns.

### **5.2 Lyfjahvörf**

#### Frásog

Warfarín frásogast hratt úr meltingarveginum. Frásogið getur verið lítið eitt einstaklingsbundið.

#### Dreifing

Warfarín er 97-99% próteinbundið.

#### Umbrot

Warfarín er gefið sem óljósvirk (racemic) blanda. Warfarín umbrottnar í lifur og umbrotsefni eru annaðhvort óvirk eða lítið virk. R- og S-handhverfurnar umbrottna á mismunandi hátt og hvor um sig myndar tvo mismunandi alkóhóla. Það ensím sem á mestan þátt í umbrotum S-warfaríns er CYP2C9 og þau ensím sem eiga mestan þátt í umbrotum R-warfaríns eru CYP1A2 og CYP3A4.

Hjá sjúklingum með breytileika í CYP2C9 ensíminu (CYP2C9\*2 og CYP2C9\*3 samsætunnar meðtaldar) er aukin hætta á of mikilli segavörn og blæðingum (sjá kafla 4.4 og 4.8).

#### Brotthvarf

Warfarín skilst út sem óvirk umbrotsefni í galli. Umbrotsefni frásogast að nýju skiljast síðan út í þvagi. Helmingunartími brotthvarfs er 20-60 klst. Nánar tiltekið tekur brotthvarf S-warfaríns

21-43 klst. og brotthvaf R-warfarín tekur 37-89 klst. Warfarín skilst einnig út í brjóstamjólk á óvirku formi.

### **5.3 Forklínískar upplýsingar**

Fósturdaði og blæðingar hjá rottuungum hefur sést þegar mæðrunum voru gefnir skammtar af warfaríni, sem voru 1-500 sinnum stærri en ráðlagðir skammtar fyrir menn.

## **6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **6.1 Hjálparefni**

Dextröt  
Mjólkursykurmonohýdrat  
Natríumkroskarmellósa  
Magnesíumsterat  
Vatnsfrí kísilkvoða

### **6.2 Ósamrýmanleiki**

Á ekki við.

### **6.3 Geymsluþol**

5 ár.

### **6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu**

Geymið ekki við hærri hita en 25°C.

### **6.5 Gerð fláts og innihald**

HDPE töfluglös með 100 töflum.

### **6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun**

Engin sérstök fyrimæli.

## **7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

Actavis hf.  
Reykjavíkurvegur 76-78  
220 Hafnarfjörður  
Ísland

## **8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

MTnr 920037 (IS)

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR  
MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 1. apríl 1992.

Dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 11. maí 2009.

**10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

11. maí 2009.