KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

WARFMADİN® 5 mg tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Varfarin sodyum. ..... 5 mg

Yardımcı madde(ler):

Laktoz monohidrat (Sprey Dried) (inek sütü kaynaklı) ....205,50 mg

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Tablet

Bir yüzünde '5' yazılı, her iki yüzü çentikli beyaz renkli tablet.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

- Venöz tromboz ve ardından gelişen pulmoner embolinin (PE) profilaksi ve tedavisinde,
- Atrial fibrilasyon (AF) ve/veya kalp kapağı replasmanı ile ilişkili tromboembolik komplikasyonların profilaksi ve tedavisinde,
- Miyokard enfarktüsü (MI) ardından gelişen ölüm, rekürrent MI ve inme ya da sistemik emboli gibi tromboembolik olay riskinin azaltılması.

Kullanım kısıtlamaları

WARFMADİN'in varolan bir trombüs üzerinde doğrudan bir etkisi yoktur ve iskemik doku hasarını geri döndürmez. Bununla beraber, bir trombüs oluştuğu zaman antikoagülan tedavisinin amaçları, oluşan pıhtının daha fazla büyümesini engellemek ve ciddi veya olası fatal sekelle sonuçlanabilecek sekonder tromboembolik komplikasyonları engellemektir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji /uygulama sıklığı ve süresi:

INR değerinin terapötik aralıkta olmasının sağlanması için gerekli doz kişiye göre değişir. İlk doz uygulaması ardından INR değerinin terapötik aralıkta stabil hale gelene kadar (genellikle 3. ya da 4. gün) günlük INR ölçümü yapılmalıdır. Başlangıç dozu tipik olarak günde 2,5 – 5 mg'dır. INR yanıtı yakından izlenerek ve tedavi endikasyonu düşünülerek hastaya göre uygun doz ayarlanmalıdır.

Hemorajik riski artmış hastalarda (örneğin, yaşlı ya da yeti yitimi olan hastalar, karaciğer yetmezliği ya da konjestif kalp yetmezliği olan hastalar, varfarine karşı duyarlılığı arttırdığı bilinen ilaçları kullanan hastalar, belli etnik gruplardaki hastalar ve diğer nedenlerle hemorajik komplikasyon riski artmış hastalar) başlangıç dozu doz aralığının en altı olmalıdır.

Hemorajik olan/olmayan komplikasyonları artırabileceğinden ve pıhtı oluşumuna karşı daha hızlı bir koruma sağlamadığından yükleme dozunun rutin olarak kullanımı önerilmez.
Venöz tromboemboli (derin ven trombozu [DVT] ve pulmoner emboli [PE] dahil)
Venöz tromboembolisi olan hastalarda varfarin dozu tüm tedavi boyunca INR değerinin 2,5 (aralık 2 - 3) olmasını sağlayacak şekilde ayarlanmalıdır.

• Geçici (geri dönüşlü) bir risk faktörüne sekonder gelişen DVT ya da PE hastalarında 3 aylık varfarin tedavisi önerilir.
• Tetiklenmemiş DVT ya da PE hastalarında 3 aylık varfarin tedavisi önerilir. 3 aylık tedavi ardından hasta için uzun süreli tedavinin risk yarar değerlendirmesi yapılmalıdır.
• Tetiklenmemiş iki DVT ya da PE atağı geçirmiş hastalarda varfarin ile uzun süreli tedavi önerilir. Uzun süreli antikoagülan tedavi uygulanan hastalarda her hastada periyodik aralıklarla bu tedaviye devam edilmesinin risk yarar oranı değerlendirilmelidir.

Atrial Fibrilasyon
Nonvalvular AF hastalarında varfarin dozu INR değerinin 2,5 (aralık 2 - 3) olmasını sağlayacak şekilde ayarlanmalıdır.

• İnme riski yüksek olan (geçirilmiş iskemik inme, geçici iskemik atak ya da sistemik emboli risk faktörlerinden herhangi biri veya > 75 yaş, orta ya da şiddetli derecede sol ventrikül fonksiyon bozukluğu ve/veya kalp yetmezliği, hipertansiyon ya da diyabet öyküsü risk faktörlerinden ikisi), nonvalvular, sürekli ya da paroksismal AF (PAF) hastalarında varfarin ile uzun süreli oral antikoagülan tedavi önerilir.

• İnme riski orta derecede olan (> 75 yaş, orta ya da şiddetli derecede sol ventrikül fonksiyon bozukluğu ve/veya kalp yetmezliği, hipertansiyon ya da diyabet öyküsü risk faktörlerinden biri), nonvalvular, sürekli ya da paroksismal AF (PAF) hastalarında varfarin ile uzun süreli oral antikoagülan tedavi önerilir.

• AF ve mitral stenozu olan hastalarda varfarin ile uzun süreli oral antikoagülan tedavi önerilir.

• AF ve protez kalp kapağı olan hastalarda varfarin ile uzun süreli oral antikoagülan tedavi önerilir; kapağın tipi, yerleşimi ve hastanın faktörlerine göre hedef INR yükselebilir ve aspirin eklenebilir.

Mekanik ve biyoprotez kalp kapakları
• Aort pozisyonunda iki yapraklı mekanik kapak ya da Medtronic Hall (Minneapolis, MN) eğimli disk kapağı bulunan, sinüs ritminde olan ve sol atriumda genişleme olmayan hastalarda varfarin INR değerinin 2,5 (aralık 2 - 3) olmasını sağlayacak şekilde uygulanmalıdır.

• Mitral pozisyonda eğimli disk kapağı ve iki yapraklı mekanik kapak bulunan hastalarda ve kafesli top veya kafesli disk kapak bulunan hastalarda varfarin INR değerinin 3 (aralık 2,5 – 3,5) olmasını sağlayacak şekilde uygulanmalıdır.

• Mitral pozisyonda biyoprotez kapağı olan hastalarda kapak yerleştirildikten sonra ilk 3 ay varfarin INR değerinin 2,5 (aralık 2 - 3) olmasını sağlayacak şekilde uygulanmalıdır. Tromboemboli için ek risk faktörleri (AF, tromboemboli öyküsü, sol ventrikül disfonksiyonu) olan hastalarda da aynı INR hedef değeri (2,5 (aralık 2-3)) önerilir.

Miyokard enfarktüsü sonrası
• Geniş ön MI, belirgin kalp yetmezliği, transtorasik ekokardiyografide görünen intrakardiyak trombüs, AF ya da tromboembolik olay öyküsü dahil olmak üzere yüksek riskli MI hastalarında, MI sonrası en az 3 ay orta yoğunlukta (INR 2 - 3) oral varfarin ve düşük doz aspirin (≤100 mg/gün) kombinasyon tedavisi önerilir.

Rekürrent sistemik emboli ve diğer endikasyonlar
Varfarin ile oral antikoagülan tedavisi, AF ile ilişkili valvular rahatsızlığı olan hastalarda, mitral stenozu olan hastalarda ve etiyolojisi bilinmeyen rekürrent sistemik embolisi olan hastalardaki klinik çalışmalarda tam olarak değerlendirilmemiştir. Bununla beraber, bu hastalarda orta yoğunlukta bir doz rejimi (INR 2.0 - 3.0) kullanılabilir.

Tedavi süresi
Tedavi süresi her bir hastaya göre belirlenmelidir. Genel olarak antikoagülan tedavi tromboz ve emboli riski geçinceye kadar sürdürülmelidir.

Başlangıç ve idame dozu
WARFMADİN'in uygun başlangıç dozu hastalara göre geniş ölçüde çeşitlilik gösterir. Varfarin dozunun çeşitliliğinde etkili olan tüm faktörler bilinmemektedir ve başlangıç dozu aşağıdakilerden etkilenmektedir:

- Yaş, ırk, vücut ağırlığı, cinsiyet, eş zamanlı kullanılan ilaçlar, ve eşlik eden hastalıklar
- Genetik faktörler (CYP2C9 ve VKORC1 genotipleri)

Başlangıç dozu, yukarıdaki faktörler dikkate alınarak, beklenen idame dozuna göre seçilir. Bu doz hastaya özel klinik faktörlerin değerlendirmesine göre modifiye edilir. Yaşlı ve/veya zayıf düşmüş hastalarda ve Asyalı hastalarda düşük başlangıç ve idame dozları düşünülmelidir. Yükleme dozlarının rutin kullanımı, bu uygulama hemorajik ve diğer komplikasyonları artırabileceğinden ve pıhtı oluşumuna karşı daha hızlı bir koruma önermediğinden, tavsiye edilmemektedir.

Tedavi süresi her bir hastaya özel olarak belirlenir. Genelde antikoagülan tedavisi, tromboz ve emboli tehlikesi geçinceye kadar devam etmelidir. Varfarin için önerilen ara dozlar (0,5mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg, 7 mg) bu ürün ile sağlanamadığından tedavi planı hekim tarafından yeniden değerlendirilmelidir.

Genotipin değerlendirilmediği durumlarda doz önerileri
Hastanın CYP2C9 ve VKORC1 genotipleri bilinmiyorsa, WARFMADİN'in başlangıç dozu genellikle günde 2 ila 5 mg'dır. Her bir hasta için, INR yanıtları yakından takip edilerek ve tedavi edilen endikasyon dikkate alınarak doz ihtiyacı belirlenir. Tipik idame dozları günde bir kez 2 ila 10 mg'dır.

Genotipin değerlendirildiği durumlarda doz önerileri

Tablo 1'de CYP2C9 ve VKORC1 gen varyantlarının farklı kombinasyonlarına sahip hasta alt gruplarında gözlenmiş olan, beklenen WARFMADİN idame dozlarının üç aralığı sunulmaktadır. Eğer hastanın CYP2C9 ve/veya VKORC1 genotipi biliniyorsa, başlangıç dozunun seçilmesinde bu aralıklar dikkate alınır. CYP2C9 *1/*3, *2/*2, *2/*3, ve *3/*3 genotipli hastalar, bu CYP varyantları olmayan hastalar ile kıyaslandığında, verilen bir doz rejiminin maksimum INR etkisine ulaşmak için daha uzun bir zamana (> 2 ila 4 hafta) ihtiyaç duyabilirler.

Tablo 1: CYP2C9 ve VKORC1 Genotiplerine† göre beklenen günlük WARFMADİN idame dozlarının üç aralığı

VKORC1	CYP2C9					
	*1/*1	*1/*2	*1/*3	*2/*2	*2/*3	*3/*3
GG	5-7 mg	5-7 mg	3-4 mg	3-4 mg	3-4 mg	0,5-2 mg
AG	5-7 mg	3-4 mg	3-4 mg	3-4 mg	0,5-2 mg	0,5-2 mg
AA	3-4 mg	3-4 mg	0,5-2 mg	0,5-2 mg	0,5-2 mg	0,5-2 mg

†Aralıklar çoklu yayınlanmış klinik çalışmalardan türetilmiştir. Bu tabloda VKORC1 - 1639G>A (rs9923231) varyantı kullanılmıştır. Diğer eş-kalıtsal VKORC1 varyantları da varfarin dozunun önemli belirleyecileri olabilir.

Optimal antikoagülasyon sağlamaya yönelik takip
WARFMADİN dar bir terapötik aralığa (indeks) sahip olup diğer ilaçlar veya diyetteki K vitamini gibi faktörler etkisini arttırabilir ya da azaltabilir. Bu nedenle WARFMADİN tedavisi boyunca antikoagülasyon dikkatli bir şekilde takip edilmelidir. Başlangıç dozunun uygulanmasından itibaren INR değerleri terapötik aralıkta stabilize oluncaya kadar INR ölçümleri yapılmalıdır. Stabilizasyonu takiben, periyodik INR ölçümleri yapılarak terapötik aralıkta dozlamaya devam edilmelidir. INR ölçümlerinin sıklığı klinik duruma göre belirlenmelidir ancak INR ölçümleri için genel olarak kabul edilebilir aralıklar 1 ila 4 haftadır. WARFMADİN yerine başka varfarin ürünleri kullanıldığında ve diğer ilaçlar başlandığında, kesildiğinde veya düzensiz kullanıldığında da ek INR ölçümleri yapılmalıdır. Sıklıkla birlikte uygulanan bir ilaç olan heparin INR'yi yükseltir.

Tam kan pıhtılaşması ve kanama zamanlarının ölçümleri, WARFMADİN tedavisinin takibinde etkili yöntemler değildir.

Atlanan doz
WARFMADİN'in antikoagülan etkisi 24 saatten uzun bir süre devam eder. Bir hasta bir WARFMADİN dozunu her gün alması gereken zamanda almayı atlarsa, hasta bu dozu aynı gün içinde en kısa sürede almalıdır. Atlanan dozu telafi etmek için hasta ertesi gün çift doz almamalıdır.

İntravenöz antikoagülan tedaviden oral antikoagülan tedaviye geçiş
WARFMADİN'in antikoagülan etkisinin tam olarak ortaya çıkması için birkaç gün gerekebildiğinden, başlangıçta hızlı antikoagülasyon sağlanması için heparin tercih edilir. WARFMADİN tedavisine başlandığında heparin ile etkileşim genellikle klinik açıdan anlamlı değildir. WARFMADİN tedavisi heparin tedavisi ile eş zamanlı başlanabilir veya 3 ila 6 gün ertelenebilir. Terapötik antikoagülasyonun sağlanması için, INR ile istenen terapötik yanıt elde edilene kadar tam doz heparin tedavisi sürdürülerek 4-5 gün WARFMADİN tedavisi ile birlikte kullanılmalıdır.

Heparin INR'yi etkileyebileceğinden, hem heparin hem de WARFMADİN kullanılan hastalarda, en az aşağıda belirtilen süreler için INR takibi yapılmalıdır:

- Heparinin son intravenöz bolus dozundan 5 saat sonra, veya
- Heparinin sürekli intravenöz infüzyonunun bitişinden 4 saat sonra, veya
- Son subkutan heparin enjeksiyonundan 24 saat sonra.

WARFMADİN, heparin yokluğunda bile, aktive edilmiş kısmi tromboplastin zamanı (aPTT) testini artırabilir. İstenilen aralıktaki bir INR ile aPPT'deki ciddi bir artış (>50 saniye), postoperatif hemoraji riskinde artışın bir göstergesi olarak tanımlanmıştır.

Uygulama şekli:
Tabletler ağızdan alınır. Tabletlerin günün aynı saatlerinde alınmasına özen gösterilmelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:
Böbrek yetmezliği:
Renal klirensin varfarine karşı antikoagülan yanıtın küçük bir belirleyicisi olduğu kabul edilmektedir. Böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekmez. Fakat böbrek fonksiyonu bozuk hastalar varfarin dozunun terapötik aralıkta korunması için INR düzeylerinin takibini daha sık yaptırmaları gerektiği konusunda bilgilendirilmelidir.

Karaciğer yetmezliği:
Karaciğer yetmezliği pıhtılaşma faktörlerinin sentezinde bozulma ve varfarin metabolizmasında azalma sonucu varfarine verilen yanıtı artırabilir. Bu hastalarda varfarin kullanılırken dikkatli olunmalı ve kanama yönünden daha sık takip edilmelidirler.

Pediyatrik popülasyon:
Çocuklarda doza ilişkin iyi kontrollü klinik çalışmalardan elde edilen yeterli veri bulunmamaktadır. WARFMADİN'İN pediyatrik kullanımı yetişkin verilerine ve önerilere ve gözlemsel çalışmalardan ve hasta kayıtlarından elde edilen sınırlı mevcut pediyatrik verilere dayanmaktadır. WARFMADİN verilen pediyatrik hastalar, travmatik hasar ile sonuçlanabilecek herhangi bir aktivite veya spordan sakınmalıdır.

Bebek ve çocuklarda gelişen hemostatik sistem değişken bir tromboz fizyolojisi ve antikoagülanlara değişken bir yanıta neden olur. Pediyatrik popülasyonda varfarin dozu

hastanın yaşına bağlı olarak değişkenlik gösterir; hedef INR'lere ulaşmak için kg başına doz gerekliliği bebeklerde genellikle en yüksek, adolesanlarda en düşük miligramdır. Yaş, eş zamanlı ilaç kullanımı, diyet, ve mevcut medikal duruma bağlı olarak değişken varfarin gereklilikleri sebebiyle, pediyatrik hastalarda hedef INR aralıklarına ulaşmak ve bunu korumak zor olabilir ve daha sık INR tayini önerilmektedir. Pediyatrik popülasyona, pediyatrik gözlem çalışmalarındaki klinik bakım merkezlerine ve hasta kayıtlarına göre kanama oranları değişkenlik göstermiştir.

Bebek için karışımlar dahil, K vitamini takviyeli beslenme alan bebek ve çocuklar varfarin tedavisine karşı dirençli olabilirken, anne sütüyle beslenen bebekler varfarin tedavisine hassas olabilmektedir.

Geriyatrik popülasyon:
Yaşlı ve yeti yitimi olan hastalarda daha düşük başlangıç ve idame dozları önerilir.

Analize uygun verilerin mevcut olduğu kontrollü klinik çalışmalarda varfarin sodyum alan hastaların toplam sayısı içinde, 1885 hasta (%24,4) 65 yaş ve üzeridir, 185 hasta ise (% 2,4) 75 yaş ve üzeridir. Bu hastalar ve daha genç hastalar arasında etkililik ve güvenlilik açısından toplamda bir fark gözlenmemiştir, fakat bazı yaşlı bireylerde daha fazla hassasiyet olduğu göz ardı edilemez.

60 yaş ve üzerindeki hastaların, varfarinin antikoagülan etkilerine karşı beklenenden daha yüksek bir INR yanıtı verdiği görülmektedir. Bunaması olan gözetimsiz hastalarda WARFMADİN kullanımı kontraendikedir. İlave kanama riskinin bulunduğu herhangi bir durumda veya fiziksel koşulda, yaşlı hastalara WARFMADİN uygulanmasında dikkatli olunmalıdır.

4.3. Kontrendikasyonlar
- Gebelik (Tromboemboli riski yüksek olan mekanik kalp kapağına sahip gebe kadınlar dışında)
- Hemorajik eğilimler ya da kan diskrazileri
- Yakın zamanda yapılan (1) santral sinir sistemi ameliyatı (2) göz ameliyatı ya da (3) geniş yüzeylerin açılmasını gerektiren travma cerrahisi
- (1) gastrointestinal, ürogenital ya da solunum sisteminde aktif ülserasyonla ilişkili kanama eğilimi ya da aşikar kanamalar; (2) merkezi sinir sisteminde kanama; (3) serebral anevrizma, aort diseksiyonu; (4) perikardit ve perikardiyal efüzyonlar; (5) bakteriyel endokardit gibi durumlarla ilişkili kanamalar ve bunlara bağlı kanama eğilimleri
- Düşük tehdidi, eklamsi ve preeklamsi
- Gözetim altında olmayan ve tedavi uyuncu ile ilgili yüksek risk taşıyan hastalarda
- Kontrolsüz kanama potansiyeli taşıyan lomber ponksiyon ve diğer diagnostik veya terapötik prosedürler
- Majör bölgesel, lomber blok anestezi uygulaması
- Malign hipertansiyon
- Varfarin veya bu ilacın diğer bileşenlerine karşı bilinen aşırı duyarlılık.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

UYARI: KANAMA RİSKİ

WARFMADİN majör ve fatal kanamaya neden olabilir. Kanama ihtimali tedavinin ilk ayında yüksektir. Kanama açısından risk faktörleri şunlardır: yüksek yoğunlukta antikoagülasyon (INR > 4,0), yaş ≥65, INR değerlerinin değişkenlik gösterme öyküsü, gastrointestinal kanama öyküsü, hipertansiyon, serebrovasküler hastalık, anemi, malignite, travma, böbrek yetmezliği, bazı genetik faktörler ve uzun süreli Varfarin tedavisi. INR > 4,0 hastaların çoğunda ek bir terapötik yarar sağlamazken yüksek patolojik kanama riski ile ilişkilidir. Tedavi uygulanan tüm hastalarda düzenli INR takibi gerçekleştirilmelidir. Kanama riski yüksek olanlarda daha sık INR takibi yapılması, istenen INR değerine göre dikkatli doz ayarlaması ve klinik durum için uygun olan en kısa süreli tedavi uygulanması yararlı olabilir. Bununla birlikte INR değerinin terapötik aralıkta tutulması kanama riskini ortadan kaldırmaz.

İlaçlar, diyet değişiklikleri ve diğer faktörler WARFMADİN tedavisinin sağladığı INR değerini etkiler. Bitkisel ilaçlar dahil olmak üzere başka ilaçların başlanması, kesilmesi ya da doz değişikliği sırasında INR daha sık takip edilmelidir. Hastalara kanama riskini minimize edecek önlemleri almaları, kanama belirtileri ya da semptomlarını bildirmeleri söylenmelidir.

Doku nekrozu

Deri ve diğer dokularda nekroz ve/veya gangren yaygın olmamakla birlikte (< % 0,1) ciddi bir risktir. Nekroz lokal tromboz ile ilişkili olabilir ve genellikle WARFMADİN tedavisi başlandıktan sonra birkaç gün içinde ortaya çıkmaktadır. Şiddetli nekroz olgularında etkilenen doku, uzuv, meme veya penisin debridmanı veya amputasyonu ile tedavi edildiği bildirilmiştir.

Nekrozun altta yatan bir hastalık nedeniyle gelişip gelişmediğinin saptanması için dikkatli bir klinik değerlendirme yapılması gerekir. Çeşitli tedavi girişimleri denenmiş olmakla birlikte nekroz için tek tip etkili bir tedavi bulunmamaktadır. Nekroz gelişirse WARFMADİN tedavisi sonlandırılmalıdır. Antikoagülasyon tedavisi ihtiyacı sürüyorsa alternatif ilaçlar düşünülmelidir.

Kalsifilaksi

Kalsifilaksi vasküler kalsifikasyon ve deri nekrozuna sebep olan çok seyrek fakat ciddi bir durumdur. Ölüm oranı yüksektir. Aynı zamanda kalsifik üremik arteriolopati olarak da bilinmektedir.

Bu durum en yaygın olarak, son evre böbrek hastalığı nedeniyle diyaliz uygulanan hastalarda veya protein C veya S eksikliği, hiperfosfatemi, hiperkalsemi, veya hipoalbuminemi gibi bilinen risk faktörleri taşıyan hastalarda gözlenmektedir.

Varfarin kullanan hastalarda kalsifilaksi vakaları raporlanmıştır. Vakalarda yaygın olarak önceden var olan böbrek hastalığı raporlanmıştır, fakat bazı raporlarda normal böbrek fonksiyonları bildirilmiştir. Bu hastalarda kalsifilaksi tanısı konulduğunda WARFMADİN tedavisi kesilmeli, özgün kalsifilaksi destek tedavisine başlanmalı ve alternatif antikoagülan tedavi düşünülmelidir.

Akut böbrek hasarı
Değişmiş glomerüler bütünlüğü veya böbrek rahatsızlığı hikayesi olan hastalarda WARFMADİN kullanımı ile beraber, muhtemelen aşırı antikoagülasyon ve hematüri episodları ile bağlantılı olarak, akut böbrek hasarı gelişebilir. Böbrek fonksiyonları bozulmuş olan hastalarda antikoagülasyon izleminin daha sık yapılması tavsiye edilmektedir.

Sistemik ateroemboli ve kolesterol mikroembolisi
WARFMADİN ile yapılan antikoagülan tedavi ateromatöz plak embolisini artırabilir. Sistemik ateroemboli ve kolesterol mikroembolisi embolizasyon yerine bağlı olarak çeşitli belirti ve semptomlarla görülebilir. En yaygın tutulan viseral organlar böbrekler olup bunu pankreas, dalak ve karaciğer izler. Bazı olgularda nekroz ya da ölüme yol açabilir. Ayaklardaki mikroemboliden kaynaklanan sendrom "ayak parmaklarında morarma" (purple toe syndrome) olarak bilinir. Böyle bir fenomen gözlendiğinde WARFMADİN tedavisi kesilmeli ve antikoagülasyon tedavisi ihtiyacı sürüyorsa alternatif ilaçlar düşünülmelidir.

Heparine bağlı trombositopeni
WARFMADİN heparine bağlı trombositopenisi (HIT), heparine bağlı trombositopeni ve tromboz sendromu (HITTS) olan hastalarda başlangıç tedavisi olarak kullanılmamalıdır. HIT ve HITTS olan hastalarda heparin tedavisi kesilip varfarin tedavisi başlandığında veya sürdürüldüğünde, ekstremitede iskemi, nekroz ve gangren görülmüştür. Bazı hastalarda etkilenmiş bölgenin amputasyonundan doğan sekel ve/veya ölüm gözlenmiştir. WARFMADİN tedavisi trombosit sayısı normal düzeye döndüğünde düşünülebilir.

Mekanik kalp kapağı olan gebe kadınlarda kullanım
WARFMADİN gebe bir kadına uygulandığında fetal hasara neden olabilir. WARFMADİN gebelikte kontrendike olmakla birlikte WARFMADİN kullanımının potansiyel yararı tromboembolik riski yüksek olan mekanik kalp kapakçığı olan gebe kadınlarda riskten fazla olabilir. Bu durumda WARFMADİN başlanması ve sürdürülmesi kararı, hastanın tıbbi durumunun özel risk ve yararları ile güncel tıbbi kılavuzlar dikkate alınarak hasta ile birlikte gözden geçirilmelidir. Gebelikte WARFMADİN maruziyeti tanımlanmış bir majör konjenital malformasyon paterni (Varfarin embriyopatisi ve fetotoksisitesi), ölümcül fetal hemoraji, spontan düşük riskinde artış ve fetal mortaliteye neden olur. Bu ilaç gebelik sırasında kullanıldığında ya da ilaç kullanırken hasta gebe kalırsa, hastaya fetüsün potansiyel zararları konusunda bilgi verilmelidir (Bkz. Bölüm 4.3 ve 4.6).

Üreme potansiyeli olan kadınlar
Gebelikte WARFMADİN maruziyeti gebeliğin kaybına, doğum kusurlarına ya da fetal ölüme neden olabilir. WARFMADİN tedavisi uygulanan ve üreme potansiyeli olan kadınlarla gebelik planlaması tartışılmalıdır.

Varfarin tedavisinin riskini artırabilecek diğer klinik durumlar:
- Orta dereceli veya şiddetli karaciğer yetmezliği
- Enfeksiyon hastalıkları veya bağırsak florasında bozukluklar (Sprue, antibiyotik tedavisi gibi)
- Kalıcı kateter kullanımı
- Şiddetli veya orta dereceli hipertansiyon
- Protein C aracılı antikoagülan yanıtı eksikliği: WARFMADİN doğal olarak ortaya çıkan antikoagülan protein C ve protein S sentezini azaltır. Protein C ya da kofaktörü protein S'nin kalıtsal ya da kazanılmış eksikliği Varfarin uygulaması ardından gelişen doku nekrozu ile ilişkili bulunmuştur. WARFMADİN tedavisine başlanırken 5-7 gün boyunca heparin ile eş zamanlı antikoagülasyon tedavisi bu hastalardaki doku nekrozu riskini azaltabilir.
- Göz cerrahisi: Katarakt cerrahisinde WARFMADİN kullanımı, sivri iğne ve lokal anestezik bloğun minör komplikasyonlarını anlamlı derecede artırır fakat görmeyi tehdit eden potansiyel operatif hemorajik komplikasyonlarla ilişkili değildir. WARFMADİN tedavisinin kesilmesi ya da dozunun azaltılması ciddi tromboembolik komplikasyonlara yol açabilir. Lens cerrahisi gibi rölatif olarak daha az invaziv ve daha az karmaşık göz cerrahisinde antikoagülan tedavinin riskleri yararlarına göre değerlendirilerek karar verilmelidir.
- Polisitemi vera
- Vaskülit
- Diabetes mellitus

INR'yi etkileyen faktörler
Artan INR yanıtına sebep olabilecek faktörler şunlardır: diyare, hepatik bozukluklar, beslenme bozukluğu, steatore veya K vitamini eksikliği.

Azalan INR yanıtına sebep olabilecek faktörler şunlardır: K vitamini alımında artış veya kalıtsal varfarin direnci.

Diş müdahaleleri ve ameliyatlar
Bazı diş müdahaleleri ya da cerrahi prosedürler WARFMADİN tedavisine ara verilmesini ya da dozunun değiştirilmesini gerektirebilir. Kısa bir süre için bile olsa WARFMADİN tedavisinin kesilmesinin yarar ve riskleri düşünülmelidir. Diş ya da cerrahi müdahalesinden hemen önce INR saptanmalıdır. Ameliyat öncesinde, ameliyat sırasında ya da ameliyattan hemen sonra antikoagülan tedavi gereken ve minimal invaziv prosedür uygulanacak hastalarda WARFMADİN dozunun INR değerinin terapötik aralığın en alt düzeyinde korunacağı şekilde ayarlanması antikoagülasyonun güvenli biçimde sürdürülmesini sağlayabilir.

Yardımcı maddeler:
Laktoz monohidrat: Nadir kalıtımsal galaktoz intoleransı, Lapp laktaz yetmezliği ya da glukoz galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

İlaç değişikliği, bitkisel ilaçlar ve diyet tek başına ya da kombinasyon halinde hastanın varfarin dahil antikoagülanlara yanıtını etkileyebilir.

İlaçlar farmakodinamik ya da farmakokinetik mekanizmalar yoluyla WARFMADİN ile etkileşime girebilir. WARFMADİN ile söz konusu olan ilaç etkileşimlerinin farmakodinamik mekanizmaları sinerji (hemostaz bozukluğu, pıhtılaşma faktörü sentezinde azalma), kompetitif antagonizma (K vitamini) ve K vitamini metabolizmasının fizyolojik kontrol döngüsünde değişikliktir (kalıtsal direnç). WARFMADİN ile söz konusu olan ilaç etkileşimlerinin farmakokinetik mekanizmaları esas olarak enzim indüksiyonu, enzim inhibisyonu ve plazma proteinine bağlanmada azalmadır. Bazı ilaçların birden fazla mekanizmayla etkileşime girebileceğini belirtmek gerekir.

Bitkisel ilaçlar da dahil olmak üzere başka bir ilaç başlanırken ya da kesilirken ya da kısa süreli kullanılacak ilaç (örn. antibiyotik, antifungal, kortikosteroid) bile olsa dozu değiştirilirken daha sık INR izlemi yapılmalıdır.

WARFMADİN ile etkileşimi ya da kanama ile ilişkili advers reaksiyonları hakkında bilgi almak için eş zamanlı kullanılan ilaçların ürün bilgilerine bakılmalıdır.

CYP450 etkileşimleri
Varfarin metabolizmasına katılan CYP450 izozimler CYP2C9, 2C19, 2C8, 2C18, 1A2 ve 3A4'ü içerir. Daha güçlü olan varfarin S enantiomeri CYP2C9 ve R enantiomeri CYP1A2 ve 3A4 ile metabolize olmaktadır.

- CYP2C9, 1A2 ve/veya 3A4 inhibitörleri varfarin maruziyetini artırarak varfarin etkisini artırma (INR artışı) potansiyeline sahiptir.
- CYP2C9, 1A2 ve/veya 3A4 indükleyicileri varfarin maruziyetini azaltarak varfarin etkisini azaltma (INR azalması) potansiyeline sahiptir.

CYP2C9, 1A2 ve 3A4 inhibitörleri ve indükleyicilerine ilişkin örnekler aşağıdaki Tablo 2'de sunulmaktadır, bununla beraber bu listenin tamamını içerdiği düşünülmemelidir. CYP450 etkileşim potansiyeline ilişkin faha fazla bilgi edinmek için aynı anda kullanılan ilaçların ürün bilgilerine başvurulmalıdır. Eş zamanlı kullanılacak ilaçlara başlarken, veya kullanımını sonlandırırken veya dozunu değiştirirken, CYP450 inhibisyon ve indüksiyon potansiyeli dikkate alınmalıdır. Eş zamanlı kullanılan bir ilaç CYP2C9, 1A2, ve/veya 3A4 inhibitörü veya indükleyicisi ise INR yakından takip edilmelidir.

Tablo 2: Varfarin ile CYP450 Etkileşimine Örnekler

Enzim	İnhibitörler	İndükleyiciler
CYP2C9	amiodaron, kapesitabin, kotrimoksazol, etravirin, flukonazol, fluvastatin, fluvoksamin, metronidazol, mikonazol, oksandrolon, sulfinpirazon, tigesiklin, vorikonazol, zafirlukast	aprepitant, bosentan, karbamazepin, fenobarbital, rifampin
CYP1A2	asiklovir, allopurinol, kafein, simetidin, siprofloksasin, disulfiram, enoksasin, famotidin, fluvoksamin, metoksalen, meksiletin, norfloksasin, oral kontraseptifler, fenilpropanolamin, propafenon, propranolol, terbinafin, tiyabendazol, tiklopidin, verapamil, zileuton	montelukast, morisizin, omeprazol, fenobarbital, fenitoin, sigara içmek
CYP3A4	alprazolam, amiodaron, amlodipin, amprenavir, aprepitant, atorvastatin, atazanavir, bikalutamid, silostazol, simetidin, siprofloksasin, klaritromisin, konivaptan, siklosporin, darunavir/ritonavir, diltiazem, eritromisin, flukonazol, fluoksetin, fluvoksamin, fosamprenavir, imatinib, indinavir, isoniazid, itrakonazol, ketokonazol, lopinavir/ritonavir, nefazodon, nelfinavir, nilotinib, oral kontraseptifler, posakonazol, ranitidin, ranolazin, ritonavir, sakuinavir, telitromisin, tipranavir, vorikonazol, zileuton	armodafinil, amprenavir, aprepitant, bosentan, k arbamazepin, efavirenz, etravirin, modafinil, nafsilin, fenitoin, pioglitazon, prednison, rifampin, rufinamid

Kanama riskini artıran ilaçlar
Kanama riskini artırdığı bilinen özel ilaç sınıflarına ait ilaçlar aşağıda verilmektedir. Bu ilaçlar varfarin ile eş zamanlı kullanıldığında kanama riski arttığından, WARFMADİN ile birlikte bu ilaç sınıfına ait herhangi bir ilaç kullanılırken hastalar yakından izlenmelidir.

- Antikoagülanlar (örn. argatroban, dabigatran, bivalirudin, desirudin, heparin, lepirudin)
- Trombosit antiagreganları (örn. aspirin, silostazol, klopidogrel, dipiridamol, prasugrel, tiklopidin)
- Nonsteroidal antiinflamatuar ilaçlar (NSAİİ) (örn. selekoksib, diklofenak, diflunisal, fenoprofen, ibuprofen, indometasin, ketoprofen, ketorolak, mefenamik asit, naproksen, oksaprozin, piroksikam, sulindak)
- Serotonin geri alım inhibitörleri (örn. sitalopram, desvenlafaksin, duloksetin, essitalopram, fluoksetin, fluvoksamin, milnasipran, paroksetin, sertraline, venlafaksin, vilazodon)

Antibiyotikler ve antifungaller
Antibiyotik ya da antifungal ile birlikte WARFMADİN kullanan hastalarda INR değişiklikleri bildirilmiştir fakat klinik farmakokinetik çalışmalar bu ilaçların varfarin plazma konsantrasyonu üzerinde tutarlı bir etkisi olduğunu göstermemiştir. WARFMADİN kullanan hastalarda herhangi bir antibiyotik ya da antifungal başlanırken ya da kesilirken INR yakından izlenmelidir.

INR üzerinde etkili ilaçlar

WARFMADİN ile etkileşerek INR artışına yol açan ilaçlar

- Kardiyovasküler ilaçlar: Kinidin, propafenon, amiodaron, propronolol, prasugrel, tiklopidin, absiksimab, tirofiban, heparin, argotroban, bivaluridin, desirudin, lepirudin, streptokinaz, alteplaz, etakrinik asit, tienilik asit, pentoksifilin, benziodaron, bezafibrat, klofibrat, siprofibrat, fenofibrat, gemfibrozil, atorvastatin, fluvastatin, lovastatin, pravastatin, rosuvastatin, simvastatin, ezetimib
- Gastrointestinal sistem ilaçları: Simetidin, ranitidin, esomeprazol, lansoprazol, omeprazol, pantoprazol, rabeprazol, kenodiol, sisaprid, olsalazin
- Kas ve iskelet sistemi ilaçları: Allopürinol, benzbromaron, sülfinpirazon
- Sinir sistemi ilaçları: Desvenlafaksin, duloksetin, venlafaksin, sitalopram, essitolopram, fluoksetin, fluvoksamin, paroksetin, sertralin, viloksazin, tradozon, valproik asit, valproat, fosfenitoin, fenitoin, entakapon, tolkapon, ropinirol, ginkgo biloba, memantin, metilfenidat, kloral hidrat, glutetimid
- Solunum sistemi ilaçları: Zafirlukast, noskapin, oksolamin
- Endokrin sistem ilaçları: Deksametazon, metilprednizolon, prednizon, tibolon, tamoksifen, toremifen, medroksiprogesteron, megestrol, testosteron, bikalutamid, flutamid, nilutamid, danazol, metandienon, oksandrolen, oksimetolon, stanozolol, eksenatid, glukagon, levotroksin, liotironin, tiroid hormonu, metimazol, profiltiourasil
- Genitoüriner sistem ilaçları: Tolterodin, tamsulosin
- Bağışıklık sistemi ilaçları: Leflunomid
- Antibiyotikler: Amoksisilin, benzilpenisilin, penisilin G, piperasilin, tikarsilin, sefaklor, sefamandol, sefazolin, sefiksim, sefotetan, sefonisid, sefotiam, sefoksitin, seftriakson, sefuroksim, doksisiklin, tetrasiklin, tigesiklin, azitromisin, klaritromisin, eritromisin, roksitromisin, telitromisin, neomisin, siprofloksasin, levofloksasin, nalidiksik asit, moksifloksasin, norfloksasin, pefloksasin, ofloksasin, sulfadoksin, sulfafurazol, sulfametizol, sulfametoksazol/trimetoprim, sulfisoksazol, aminosalisilik asit, izoniazid, kloramfenikol, vankomisin
- Antifungaller: Mikonazol, ekonazol, flukonazol, ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol
- Antiparazitik ilaçlar: Proguanil, metronidazol, nimorazol, tinidazol, kinidin
- Antiviral ilaçlar: Delavirdin, efavirenz, etravirin, nevirapin, atazanavir, ritonavir
- İnflamasyon ve ağrı için kullanılan ilaçlar: Asetominofen (parasetamol), aspirin (asetilsalisilik asit), diflunizal, proproksifen, tramadol, diklofenak, indometazin, ketorolak, sulindak, fenoprofen, ibuprofen, ketoprofen, naproksen, oksaprozin, selekoksib, etorikoksib, lumirakaksib, rofekoksib, mefenamik asit, meklofenamik asit, lornoksikam, piroksikam, glukozamin
- Antineoplastikler: Siklofosfamid, ifodfamid, karboplatin, kapesitabin, florourasil, tegafur, paklitaksel, transtuzumab, etoposid, erlotinib, gefitinib, sorafenib, romidepsin, voriostat
- Aşılar: İnfluenza aşısı
- Vitaminler: E vitamini
- Diğer: Alkol, benzotonyum klorür, disülfiram, metilsalisilat merhemi, trolamin salisilat merhemi, orlistat

WARFMADİN ile etkileşerek INR azalmasına yol açan ilaçlar

- Kardiyovasküler ilaçlar: Disopiramid, spironolakton, klortalidon, kolesevelam, kolestiramin, bosentan, ubikinon (ubidekarenon)
- Gastrointestinal sistem ilaçları: Ranitidin, sukralfat, aprepitant, fosaprepitant
- Sinir sistemi ilaçları: Trazodon, fenobarbital, primidon, karbamazepin, fenitoin, haloperidol, klordiazepoksid, butobarbital, pentobarbital, sekobarbital
- Endokrin sistem ilaçları: Kortizon, prednizon, östrojen içeren lasofoksifen, raloksifen, metimazol, propiltiourasil, kortikotropin, aminoglutetimid
- Bağışıklık sistemi ilaçları: Peginterferon alfa-2b, siklosporin, azatiyoprin
- Antibiyotikler: Dikloksasilin, nafsilin, rifampisin, rifapentin
- Antimikotikler: Griseofulvin
- Antiviraller: Ribavirin, efavirenz, nevirapin, darunavir, ritonavir
- İnflamasyon ve ağrı için kullanılan ilaçlar: Glukozamin
-Antineoplastikler: Siklofosfamid, merkaptopürin, mitotan
- Vitaminler: C vitamini, K vitamini
- Diğer: Alkol, etretinat, izotretinoin

Bitkisel ürünler ve gıdalar

WARFMADİN ile birlikte bitkisel ürünler kullanılırken dikkatli olunmalıdır. Bitkisel ürünlerle WARFMADİN'in metabolik ve/veya farmakolojik etkileşimlerine ilişkin az sayıda yeterli ve iyi kontrollü çalışma bulunmaktadır. Bitkisel ürünlerin üretimlerinde standardizasyon olmadığından etkin madde miktarları değişmektedir. Bu durum antikoagülasyon üzerindeki potansiyel etkilerinin değerlendirilmesini güçleştirmektedir.

Bazı bitkisel ürünler tek başına alındığında kanama ile ilişkili olaylara neden olabilir (örn. sarımsak ve Ginkgo biloba) ve antikoagülan, antitrombosit ve/veya fibrinolitik özelliklere sahip olabilir. Bu etkilerin WARFMADİN'in antikoagülan etkisine eklenmesi beklenebilir. Bazı bitkisel ürünler de WARFMADİN'in etkisini azaltabilir (örn. koenzim Q10, St. John Bitkisi, ginseng). Bazı bitkisel ürünler ve gıdalar WARFMADİN ile CYP450 aracılığıyla etkileşebilir (örn. ekinezya, greyfurt suyu, ginkgo, goldenseal, St. John bitkisi).

Bitkisel bir ürün başlanırken ya da kesilirken ek INR izlemi ile hasta yanıtı kontrol edilmelidir.

Tablo 3:

Antikoagülan Etki Potansiyeline Sahip Kumarin İçeren Bitkiler		
Agrimony(Koyunotu)	Cassia (Sinameki)	Nettle (Ballıbaba)
Angelica (Dong quai)(Çin melekotu)	Celery (Kereviz)	Passion Flower (Çarkıfelek)
Aniseed(Anason)	Chamomile (German and Roman)(Papatya)	Prickly Ash (Northern) (Dikenli kül)
Arnica (Arnika)	Dandelion (Krahindiba)	Quassia (Acıyonga)
Asafoetida(Şeytantersi)	Fenugreek (Çemen/Boyotu)	Red Clover (Kırmızı yonca)
Bogbean(Su Yoncası)	Horse Chestnut (At Kestanesi)	Sweet Clover (Kokulu yonca)
Boldo(Boldo)	Horseradish (Moringa)	Sweet Woodruff (Kokulu Yapışkanotu)
Buchu (Buhu)	Licorice (Meyan Kökü)	Tonka Beans (Tonka Tohumu)
Capsicum (Kırmızı Biber)	Meadowsweet (Keçisakalı)	

Tablo 4:

Antikoagülan Özelliklere Sahip Bitkiler	
Bladder Wrack(Fucus, Kabarcıklı Alg)	Pau d'Arco (Pembe Trompet Ağacı)

Tablo 5:

Salisilat İçeren ve Antiplatelet Özelliklere Sahip Bitkiler		
Agrimony (Koyunotu, Fıtıkotu)	Dandelion (Karahindiba)	Meadowsweet (Keçisakalı)
Aspen (Titrek Kavak)	Feverfew (Gümüş düğme)	Policosanol(Şeker kamışı)
Black Cohosh (Simisifuga, Kohoş)	Garlic (Sarımsak)	Tamarind (Demirhindi)
Bogbean (Su yoncası)	Ginger (Zzencefil)	Willow (Yakıotu)
Cassia (Sinameki)	Ginkgo biloba (Mabet Ağacı)	Wintergreen (Keklik Üzümü)
Clove (Karanfil)	Ginseng (*Panax* spp) (Ginseng)	Yarrow (Civanperçemi çiçeği)
Cranberry (Büyük Meyveli Vaksiniyum, Turna yemişi)	Licorice (Meyan Kökü)	

Tablo 6:

Fibrinolitik Özelliklere Sahip Bitkiler	
Bromelains(Ananas) Capsicum (Kırmızı Biber) Danshen (Salvia miltiorrhiza) (Çin Adaçayı)	Garlic (Sarımsak) Ginseng (*Panax* spp) (Ginseng)

Tablo 7:

Koagülan Özelliklere Sahip Bitkiler	
Alfafa (Yonca) Agrimony (Koyunotu, Fıtıkotu)	Green vegetables (yeşil sebzeler) St. John's wort (*Hypericum perforatum*) (Sarıkantaron)

Yiyecekler içindeki K vitamini miktarı WARFMADİN ile tedaviyi etkileyebilir. WARFMADİN alan hastalara, K vitamini miktarını sabit tutacakları normal, dengeli bir beslenme uygulamaları tavsiye edilmelidir. WARFMADİN kullanan hastalar beslenme alışkanlıklarında, örneğin yeşil yapraklı sebzelerden çok miktarlarda yemek gibi, büyük değişiklikler yapmaktan kaçınmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler
Özel popülasyonlara ilişkin etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:
18 yaşın altındaki çocuklarla ilgili etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon
Genel tavsiye
Gebelik kategorisi: X

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)
Doğum yapabilecek her kadının antikoagülan tedavisi sırasında dikkatli olması lazımdır. Eğer hasta bu ilaçla tedavi görüyorken hamile kalırsa, fetüs üzerindeki etkisi anlatılmalı ve hamileliğe son verilmelidir.

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar tedavi süresince ve WARFMADİN'in son dozundan sonra en az bir ay boyuncaetkili doğum kontrolü uygulamak zorundadırlar.

Tibolon içeren östrojen ilaçları, medroksiprogesteron ve megestrol içeren progesteron ilaçları WARFMADİN ile etkileşime girerek INR artışına yol açarken, östrojen içeren lasofoksifen, raloksifen WARFMADİN ile etkileşerek INR azalmasına yol açmaktadır.

Gebelik dönemi
WARFMADİN, tromboemboli riski yüksek olan mekanik kalp kapağına sahip gebe kadınlar dışında gebelik döneminde kontrendikedir.

WARFMADİN gebelik döneminde uygulandığında fetüse zarar verebilir. Gebelikte WARFMADİN maruziyeti belli bir paterne sahip majör konjenital malformasyonlara (varfarin embriyopatisi ve fetotoksisitesi), ölümcül fetal hemoraji, spontan düşük ve fetal mortalite riskinde artışa neden olur. WARFMADİN gebelik sırasında kullanılır ya da hasta ilacı kullanırken gebe kalırsa hasta fetüs için potansiyel zararlar konusunda bilgilendirilmelidir. Tedavi bittikten sonra en az 1 ay daha doğum kontrolü gereklidir.

İnsanlarda varfarin plasentayı geçer ve fetal plazma konsantrasyonları maternal değerlere yaklaşır. Gebeliğin ilk trimesterinde varfarin maruziyeti fetüslerin yaklaşık %5'inde konjenital malformasyon paternine neden olmuştur. Varfarin embriyopatisi noktalı epifiz (kondrodisplazi punktata) ile birlikte ya da tek başına nazal hipoplazi ve büyüme geriliği (düşük doğum ağırlığı dahil) ile karakterizedir. Merkezi sinir sistemi ve göz anormallikleri de bildirilmiştir (korpus kallozum agenezisi ile karakterize dorsal orta hat displazisi, Dandy- Walker malformasyonu, orta hat serebellar atrofi ve optik atrofi ile karakterize ventral orta hat displazisi). Mental retardasyon, körlük, şizansefali, mikrosefali, hidrosefali ve diğer advers gebelik sonlanımları ikinci ve üçüncü trimesterde varfarin maruziyeti ardından bildirilmiştir.

Laktasyon dönemi
15 emziren anneye ilişkin yayınlanmış veriye göre varfarin anne sütünde saptanmamıştır. Zamanında doğan ve emzirilen 15 bebekten altısında protrombin zamanının beklenen aralıkta olduğu bildirilmiştir. Protrombin zamanı diğer 9 bebekte bakılmamıştır. Emzirilen bebekler ekimoz ya da kanama açısından izlenmelidir. Prematüre bebeklerde etkisi değerlendirilmemiştir. WARFMADİN emziren kadınlara verilirken dikkatli olunmalıdır.
Emzirilen bebekte kanama dahil potansiyel ciddi yan etkiler sebebiyle emziren kadınların WARFMADİN ile tedavi edilmesine karar verilirken, emzirmenin gelişim ve sağlık açısından faydalarının yanında annenin WARFMADİN kullanımına ilişkin klinik ihtiyacı ve WARFMADİN'in veya annenin altta yatan rahatsızlığının emzirilen bebeğe potansiyel yan etkileri dikkate alınmalıdır.

Üreme yeteneği /Fertilite
WARFMADİN'in üreme yeteneği üzerindeki etkileri değerlendirilmemiştir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler
Araç ve makine kullanımı üzerine bilinen bir etkisi bulunmamaktadır.

4.8. İstenmeyen etkiler
İstenmeyen etkilerin gerçekleşme sıklıkları şu şekilde tanımlanır:
Çok yaygın (≥ 1/10); yaygın (≥ 1/100 ila < 1/10); yaygın olmayan (≥ 1/1.000 ila < 1/100); seyrek(≥ 1/10.000 ila < 1/1.000); çok seyrek (< 1/10.000), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Kan ve lenf sistemi hastalıkları
Yaygın: Anemi
Bilinmiyor: Doku ve organlarda fatal veya fatal olmayan hemoraji

Hemoraji (minör kanama - fatal sonlanımlı dahil şiddetli kanama) WARFMADİN tedavisi sırasında ortaya çıkabilir. Hemoraji herhangi bir doku ya da organda görülebilir ve ilgili semptom ve komplikasyonları ile birlikte iç ya da dış kanama halinde gelişebilir.
Tipik olarak etkilenen vücut sistemleri üst (dişeti kanaması, hematemez) ya da alt (melena, hematokezi, rektal kanama) gastrointestinal sistem, retroperitoneal bölge, solunum yolları (epistaksis, hemoptizi, nadiren pulmoner alveolar hemoraji), genitoüriner sistem (hematüri, vajinal kanama, menoraji) ve deriyi (kontüzyon, ekimoz ve peteşi) içerir.
İntrakranial hemoraji ya da spinal hematom dahil merkezi sinir sistemi kanaması, oküler, intraartiküler, plöral, perikardiyal, adrenal ve hepatik hemoraji de ortaya çıkabilir.

Bağışıklık sistemi hastalıkları
Yaygın olmayan: Hipersensitivite
Seyrek: Anafilaktik reaksiyon
Bilinmiyor: Steven Johnson sendromu
Endokrin hastalıklar
Çok seyrek: Adrenal hemoraji

Sinir sistemi hastalıkları
Yaygın: Baş dönmesi*, baş ağrısı*
Yaygın olmayan: İntrakranial hemoraji, parestezi*
Seyrek: Paralizi*
Çok seyrek: Spinal hematom

Psikiyatrik hastalıklar
Yaygın olmayan: Letarji*

Göz hastalıkları
Yaygın: Gözde hemoraji

Kardiyak hastalıklar
Yaygın: Göğüs ağrısı*
Çok seyrek: Perikardial hemoraji

Vasküler hastalıklar
Yaygın: Hemoraji, hipotansiyon*, senkop*
Seyrek: Şok*, vaskülit
Çok seyrek: Sistemik kolesterol mikroembolizmi, ayak parmaklarında morarma (mor ayak parmağı sendromu)*, arteriyel emboli, yağ embolisi, nekroz

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları
Yaygın: Epistaksis, dispne*, hemoptizi
Yaygın olmayan: Hemotoraks

Seyrek: Pulmoner alveolar hemoraji
Çok seyrek: Pulmoner kalsifikasyon

Gastrointestinal hastalıklar
Yaygın: Karın ağrısı*, diyare, tat almada bozukluk, dişeti kanaması, bulantı, rektal kanama, kusma
Yaygın olmayan: Karında distansiyon, disjözi, disfaji*, gaz/şişkinlik, hematemez, melena
Seyrek: Retroperitoneal hemoraji

Deri ve deri altı doku hastalıkları
Yaygın: Ekimoz, kaşıntı, döküntü
Yaygın olmayan: Alopesi, dermatit, peteşi, ürtiker
Seyrek: Deri nekrozu
Çok seyrek: Bülloz dermatit
Bilinmiyor: Kalsifilaksi

Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları
Yaygın: Artralji*, miyalji*
Yaygın olmayan: Hemartroz

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları
Yaygın: Hematüri, kolestatik hepatit (WARFMADİN ve tiklopidinin birlikte uygulanmasıyla ilişkilendirilmektedir.)
Bilinmiyor: Akut böbrek hasarı

Üreme sistemi ve meme hastalıkları
Yaygın olmayan: Vajinal hemoraji
Çok seyrek: Menoraji

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar
Yaygın: Asteni*, yorgunluk*, şişlik*
Yaygın olmayan: Titreme, bitkinlik*, ağrı*
Çok seyrek: Solukluk*

Araştırmalar
Yaygın olmayan: Hepatik enzim yükselmesi

** Hemorajik komplikasyonlar sonucu ortaya çıkan semptomlar ya da tıbbi durumlar.*

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması
Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirilmesi gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Belirti ve bulgular:

Aşırı antikoagülasyon oluşmasının belirtisi kanamadır (dışkıda ya da idrarda kan görülmesi, aşırı menstural kanama, melena, peteşi, ciltte aşırı çürük oluşumu ya da yüzeysel yaralardan sürekli sızıntı, hemoglobinde açıklanamayan düşme).

Tedavi:

Aşırı antikoagülasyonun tedavisi INR düzeyi, beraberinde kanama olup olmaması ve klinik koşullar temelinde yapılır. WARFMADİN antikoagülasyonu WARFMADİN tedavisinin kesilmesi ve gerektiğinde oral veya parenteral K_1 vitamini uygulanmasıyla kontrol altına alınabilir.

K_1 vitamini kullanımı takiben uygulanacak WARFMADİN tedavisine karşı ortaya çıkacak yanıtı azaltır ve hastalar uzamış INR değerinin hızlı şekilde geri dönmesi ardından tedavi öncesi trombotik duruma geri dönebilir. WARFMADİN uygulamasının yeniden başlatılması K vitamininin etkisini geri çevirir ve dikkatli bir doz ayarlamasıyla yeniden bir terapötik INR elde edilebilir. Hızlı antikoagülasyon endike olduğu takdirde başlangıç tedavisi olarak heparin tercih edilebilir.

WARFMADİN'in etkisinin hemen tersine çevrilmesi gerektiğinde protrombin kompleks konsantresi (PCC), taze donmuş plazma ya da aktive Faktör VII tedavileri düşünülebilir. Bu kan ürünlerinin kullanılması hepatit ve diğer viral hastalıklara ilişkin bir risk ortaya çıkarmaktadır; PCC ve aktive Faktör VII tromboz riski artışı ile de ilişkilidir. Bu nedenle bu ürünler yalnızca WARFMADİN doz aşımına sekonder gelişen istisnai ya da yaşamı tehdit edici nitelikte kanama epizodları söz konusu olduğunda kullanılmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik Grup: Antitrombotikler (K vitamini antagonistleri, kumarinler, varfarin sodyum)

ATC Kodu: B01AA03

Etki mekanizması

Varfarin K vitaminine bağımlı pıhtılaşma faktörlerinin (Faktör II, VII, IX, X ve antikoagülan proteinler C ve S) sentezini baskılayarak etki gösterir. K vitamini K vitaminine bağımlı pıhtılaşma faktörlerinin post ribozomal sentezi için temel bir kofaktördür. K vitamini biyolojik aktivite için gerekli proteinlerde γ-karboksiglutamik asit kalıntılarının biyosentezini uyarır. Varfarinin pıhtılaşma faktör sentezini bozmasının vitamin K epoksid redüktaz (VKORC1) enzim kompleksinde C1 alt birimini baskılayarak ve vitamin K1 epoksid rejenerasyonunu azaltarak olduğu düşünülmektedir.

Klinik etkililik ve güvenlilik

Atrial Fibrilasyon (AF)

Prospektif, randomize, kontrollü beş klinik çalışmada 3711 nonromatik AF hastasında varfarin inme dahil sistemik tromboemboli riskini anlamlı derecede düşürmüştür. Biri dışında (CAFA:

%45) tüm çalışmalarda risk azalması %60 ile %86 arasındadır. Bu çalışmalarda majör kanama insidansı %0,6 ile %2,7 arasında bulunmuştur.
AF ve mitral stenozu olan hastalarda yürütülen çalışmalar WARFMADİN ile antikoagülasyonun yararlı olduğunu ileri sürmektedir.

Mekanik ve biyoprotez kalp kapakları
Mekanik protez kalp kapağı olan 254 hasta ile yürütülen prospektif, randomize, açık etiketli, pozitif kontrollü bir çalışmada tromboemboli görülmeyen süre tek başına varfarin tedavisi gören hastalarda dipiridamol/aspirin tedavisi gören hastalara ($p<0,005$) ve pentoksifilin/aspirin tedavisi gören hastalara ($p<0,05$) göre anlamlı derecede daha uzun bulunmuştur.

Mekanik protez kalp kapağı olan 258 hastada orta derece (INR 2,65) ve yüksek yoğunlukta (INR 9,0) varfarin tedavilerinin karşılaştırıldığı prospektif, açık etiketli bir klinik çalışmada tromboemboli her iki grupta da benzer sıklıkta ortaya çıkmıştır (sırasıyla 4,0 ve 3,7 olay/100 hasta yılı). Majör kanama yüksek yoğunluklu tedavi grubunda daha fazla gelişmiştir.

Randomize bir çalışmada 210 hastada kalp kapağı replasmanı ardından ilk 3 ayda varfarin tedavi yoğunluğu (INR 2,0 - 2,25 ile INR 2,5 - 4,0) karşılaştırılmış ve tromboemboli sıklığı iki grupta benzer bulunmuştur (majör emboli olayı %2'ye karşılık %1,9; minör emboli olayı %10,8'e karşılık %10,2). Majör kanama yoğun INR grubunda hastaların %4,6'sında ortaya çıkarken düşük INR grubunda hiçbir hastada gözlenmemiştir.

Miyokard enfarktüsü sonrası
WARIS (Varfarin Reenfarktüs Çalışması) çift kör, randomize bir çalışma olup enfarktüs sonrası 2 - 4 haftada varfarin (INR hedefi 2,8 - 4,8) tedavisi uygulanan 1214 hasta ile yürütülmüştür. Primer sonlanım noktası toplam mortalite ve rekürrent enfarktüs birleşimidir. Sekonder sonlanım noktası olarak serebrovasküler olaylar değerlendirilmiştir. Hastalar ortalama 37 ay izlenmiştir. Risk azalması toplam mortalitede %24 ($p=0,03$), vasküler ölümde %22 ($p=0,068$), rekürrent MI'da %34 ($p=0,001$) ve serebrovasküler olayda %54 ($p=0,002$) bulunmuştur.

WARIS II (Varfarin-Aspirin Reenfarktüs Çalışması) açık etiketli randomize bir çalışma olup akut MI nedeniyle hastanede yatan 3630 hastaya hastaneden çıkmadan önce varfarin (hedef INR 2,8 – 4,2) veya aspirin 160 mg/gün ya da varfarin (hedef INR 2 – 2,5) ve aspirin 75 mg/gün tedavisi uygulanmıştır. Primer sonlanım noktası ölüm, ölümcül olmayan reenfarktüs ya da tromboembolik inme birleşimidir.

Varfarin kullanan iki grupta tek başına aspirin kullanan gruba göre majör kanama atağı yaklaşık 4 kat fazla gözlenmiştir. Majör kanama atağı aspirin ve varfarin kullanan grupta tek başına varfarin kullanan gruba göre daha sık değildir fakat minör kanama atağı insidansı kombine tedavi grubunda daha yüksektir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Emilim:
WARFMADİN temel olarak oral uygulama ardından tamamen emilir ve doruk konsantrasyona ilk 4 saatte ulaşılır.

Antikoagülan etki ilaç uygulamasından sonra 24 saat içinde ortaya çıkar. Ancak pik antikoagülan etki 72 saatten 96 saate kadar gecikebilir. Tek doz rasemik varfarin uygulamasının etki süresi 2 ile 5 gün arasındadır. WARFMADİN'in etkisinin belirginleşmesi için günlük idame dozlarının da üst üste eklenmesi gerekir. Bu etkilenen K vitaminine bağımlı pıhtılaşma faktörleri ve antikoagülan proteinlerin yarılanma ömrü ile uyumludur: Faktör II - 60 saat, VII - 4 - 6 saat, IX - 24 saat, X - 48 - 72 saat ve protein C ve S sırasıyla yaklaşık 8 saat ve 30 saat.

Dağılım:
Varfarinin göreceli olarak 0,14 litre/kg seviyesinde küçük bir görünür dağılım hacmi vardır. Sulu çözeltisinin hızlı intravenöz veya oral yolla uygulanmasından sonra 6-12 saat süren bir dağılım fazı ayırt edilebilmektedir. İlacın yaklaşık olarak %99'u plazma proteinlerine bağlanır.

Biyotransformasyon:
Varfarinin eliminasyonu tamamen metabolizma aracılığıyla gerçekleşir. Varfarin karaciğer mikrozomal enzimleri (sitokrom P-450) tarafından stereoselektif olarak inaktif hidroksilat metabolitlerine (predominant yol) ve redüktazlar tarafından indirgenmiş minimum antikoagülan etkili metabolitlerine (varfarin alkolleri) metabolize edilir. Saptanmış varfarin metabolitleri dehidrovarfarin, iki diastereoizomer alkoller, 4-, 6-, 7-, 8- ve 10-hidroksivarfarindir. Varfarinin metabolizmasında yer alan sitokrom P-450 izoenzimleri 2C9, 2C19, 2C8, 2C18, 1A2 ve 3A4'dür. Varfarinin in *vivo* antikoagülan aktivitesini modüle eden insan karaciğer CYP450'nin başlıca formunun 2C9 olması muhtemeldir. Bir ya da daha fazla CYP2C9 varyant alelleri taşıyan hastalarda S-varfarin klirensi azalmıştır.

Eliminasyon:
Tek bir dozdan sonra varfarinin terminal yarı ömrü yaklaşık olarak 1 haftadır, fakat efektif yarı ömür aralığı 20 ila 60 saat arasında değişir (ortalama 40 saat). R-varfarin klirensi genellikle S-varfarinin yarısıdır. Bu yüzden dağılım hacimleri benzer olsa da R-varfarinin yarılanma ömrü, S-varfarinden daha uzundur. S-varfarinin yarılanma ömrü aralığı 21 ila 43 saat arasındayken, R-varfarinin yarılanma ömrü aralığı 37 ila 89 saat arasındadır. Radyoaktif işaretli ilaçla yapılan çalışmalar oral olarak alınan dozun % 92'sinin idrarda bulunduğunu göstermiştir. Varfarinin çok az miktarı idrarda değişmeden atılır. İdrardan atılım metabolitler formundadır.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:
Veri bulunmamaktadır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek yetmezliği:
Böbrek yetmezliği olan hastalarda kanama diyatezi daha yüksektir. Varfarin kullanan böbrek

yetmezliği hastalarında INR izlemi daha dikkatli yapılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.2).

Karaciğer yetmezliği:
Hepatik yetmezlik, varfarin metabolizmasını azaltarak ve pıhtılaşma faktörlerinin sentezini bozarak varfarine verilen cevabı potansiyelize edebilir.

Geriyatrik Popülasyon:
60 yaş ve üzeri hastalarda varfarinin antikoagülan etkilerine tahmin edilen INR cevabının sanılandan daha fazla olduğu görülmüştür. Bu yaş grubunda varfarinin antikoagülan etkilerine karşı hassasiyet artışının nedeni bilinmemektedir. Bu artış farmakodinamik ve farmakokinetik faktörlerin kombinasyonuna bağlı olabilir. Sınırlı bilgiler S-varfarin klirensinde fark olmazken R-varfarin klirensinde gençlere göre hafif azalma olduğunu ileri sürmektedir. Bu nedenle yaş ilerledikçe hastalarda terapötik seviyede antikoagülasyon sağlanması için genellikle varfarinin daha düşük bir dozuna gereksinim duyulur.

Irk
Bazı etnik gruplardaki hastalarda varfarinin daha düşük başlangıç ve idame dozuna gereksinim duyulmaktadır.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri
WARFMADİN ile karsinojenite ve mutajenite çalışmaları yürütülmemiştir. Hayvanlarda WARFMADİN'in üreme üzerine etkisi çalışılmamıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER
6.1. Yardımcı maddelerin listesi
Prejelatinize tapioka nişasta
Laktoz monohidrat (inek sütü kaynaklı)
Stearik asit
Magnezyum stearat

6.2. Geçimsizlikler
Bildirilmemiştir.

6.3. Raf ömrü
24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler
25°C altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği
28 tablet içeren, PVC/PVDC Alüminyum blister içindedir.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Özel bir gereklilik yoktur.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Ürünlerin Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri”ne uygun olarak imha edilmektedir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Sanofi Sağlık Ürünleri Ltd. Şti.

Şişli – İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

2025/467

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 07.11.2025

Ruhsat yenileme tarihi: -

10. KÜB’ÜN YENİLENME TARİHİ

11.08.2026