

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

MAREVAN 3 mg tablett  
MAREVAN FORTE 5 mg tablett

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

3 mg tablett sisaldab 3 mg varfariinnaatriumi.  
5 mg tablett sisaldab 5 mg varfariinnaatriumi.

INN. Warfarinum

Teadaolevat toimet omavad abiained: 3 mg tablett sisaldab laktoosmonohüdraati, mis vastab 85,1 mg laktoosile.

5 mg tablett sisaldab laktoosmonohüdraati, mis vastab 84,6 mg laktoosile.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Tablett.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

- Süvaveenide tromboosi ja kopsuarteri trombemboolia profülaktika ja ravi.
- Müokardiinfarkti sekundaarne profülaktika ja trombemboolia tüsistuste (insult või süsteemne trombembolism) profülaktika pärast müokardiinfarkti.
- Trombemboolia tüsistuste (insult või süsteemne trombembolism) profülaktika kodade fibrillatsiooniga, südameklapi probleemidega või südameklapiproteesiga patsientidel.

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

Protrombiini aktiivsuse (INR) eesmärgilised väärtused suukaudse antikoagulantravi korral:

Trombemboolsete tüsistuste vältimine südameklappide proteesimise järgselt: INR 2,5...3,5.

Ülejäänud näidustused: INR 2,0...3,0.

#### Täiskasvanud:

Normkaalulistele täiskasvanutele, kelle protrombiini aktiivsuse läheväärtus on alla 1,2, manustatakse kolmel järjestikusel päeval 10 mg varfariini. Seejärel jätkatakse annustamist allpool toodud tabeli järgi, lähtudes neljandal ravipäeval teostatud protrombiini aktiivsuse määramise tulemusest.

Ambulatoorsetel haigetel ja kaasasündinud C-proteiini või S-proteiini defitsiidiga haigetel (vt lõigud 4.4 ja 4.8) on soovitatavaks algannuseks 5 mg varfariini (\*) kolmel järjestikusel päeval. Seejärel jätkatakse

annustamist alltoodud tabeli järgi, lähtudes neljandal ravipäeval teostatud protrombiini aktiivsuse määramise tulemusest.

Eakatel ja normist väiksema kehakaaluga patsientidel ning neil, kellel on INR lähteväärtus on alla 1,2 või patsientidel, kellel esineb haigus (vt lõik 4.4) või ravi (vt lõik 4.5), mis võivad mõjutada antikoagulantravi efektiivsust, on soovitatavaks algannuseks 5 mg varfariini (\*) kahel järjestikusel päeval. Seejärel jätkatakse annustamist alltoodud tabeli järgi, lähtudes kolmandal ravipäeval teostatud INR-mõõtmise tulemusest.

Ravipäev	INR väärtus	Varfariini annus, mg/ööpäevas
1.	-	10 (5*)
2.	-	10 (5*)
3.	<2,0 2,0 kuni 2,4 2,5 kuni 2,9 3,0 kuni 3,4 3,5 kuni 4,0 >4,0	10 (5*) 5 3 2,5 1,5 jätke üks päev vahele
4. kuni 6.	<1,4 1,4 kuni 1,9 2,0 kuni 2,4 2,5 kuni 2,9 3,0 kuni 3,9 4,0 kuni 4,5 >4,5	10 7,5 5 4,5 3 jätke üks päev vahele, seejärel 1,5 jätke kaks päeva vahele, seejärel 1,5
7. ja edasi	1,1 kuni 1,4 1,5 kuni 1,9 2,0 kuni 3,0 3,1 kuni 4,5 >4,5	<u>Nädalane varfariini annus:</u> suurendage 20% suurendage 10% jätke annus samaks vähendage annust 10% jätke annus vahele, kuni INR<4,5; seejärel jätkake 20% väiksema annusega.

Protrombiini aktiivsust määratakse iga päev, kuni saavutatakse stabiilne soovitud väärtus, tavaliselt kulub selleks 5 kuni 6 päeva ravi alustamisest. Seejärel pikendatakse järk-järgult INR-i määramise intervalle kuni ühe korrani iga 4 nädala järel. Kui protrombiini aktiivsuse väärtustes esinevad suured kõikumised või kui patsiendil on maksahaigus või haigus, mis mõjutab K-vitamiini imendumist, peab protrombiini aktiivsuse määramise intervall olema lühem kui neli nädalat. Ka uute ravimite ordineerimisel või varasemalt kasutatavate ravimite ärajätmisel tuleb protrombiini aktiivsust sagedamini kontrollida. Pikaajalisel tarvitamisel korrigeeritakse eelpooltoodud tabelist lähtuvalt varfariini nädalast annust. Kui annust on vaja muuta, tuleks protrombiini aktiivsust uuesti kontrollida 1 või 2 nädalat pärast annuse korrigeerimist. Seejärel võib kahe määramise vahelise intervalli taas nelja nädalani pikendada.

#### Lapsed:

Antikoagulantravi alustamise ja järelkontrollid viivad laste puhul läbi pediatrid. Annustamisel tuleks lähtuda alltoodud tabelist.

I 1. päev	Kui INR-i lähteväärtus on 1,0 kuni 1,3, siis on varfariini suukaudne küllastusannus 0,2 mg/kg
-----------	---

II Küllastuspäevad (2. kuni 4. päev), kui INR on: 1,1 kuni 1,3 1,4 kuni 1,9 2,0 kuni 3,0 3,1 kuni 3,5 >3,5	Tegevus:  Korrata küllastusannust 50% küllastusannusest 50% küllastusannusest 25% küllastusannusest Jätke annus vahele kuni INR<3,5, seejärel alustage 50% eelmisest väiksema annusest
III Säilitusannused, kui INR on: 1,1 kuni 1,4 1,5 kuni 1,9 2,0 kuni 3,0 3,1 kuni 3,5 >3,5	Tegevus (nädalane annus): Suurendage 20% Suurendage 10% Jätke annus samaks Vähendage 10% Jätke annus vahele kuni INR<3,5, seejärel alustage uuesti eelmisest 20% võrra väiksema annusega

### Plaaniline kirurgia

Pre-, peri- ja postoperatiivne antikoagulantravi toimub järgmise skeemi kohaselt (kui vere hüübivust on vaja kiiresti suurendada, vt lõik 4.9):

Nädal enne plaanilist operatsiooni määrake INR.

Lõpetage varfariini manustamine 1 kuni 5 päeva enne operatsiooni. Kui patsiendil on tõsine tromboosirisk, manustatakse profülaktiliselt subkutaanselt madalmolekulaarset hepariini.

Varfariinravi pausi kestus sõltub protrombiini aktiivsuse väärtusest. Varfariinravi lõpetada:

- 5 päeva enne operatsiooni, kui INR>4,0
- 3 päeva enne operatsiooni, kui INR = 3,0 kuni 4,0
- 2 päeva enne operatsiooni, kui INR = 2,0 kuni 3,0.

Operatsioonile eelneval õhtul määrake INR. Kui INR>1,8, manustatage suukaudselt või intravenoosselt 0,5 kuni 1 mg K-vitamiini.

Operatsioonipäeval tuleb kaaluda fraktsioneerimata hepariini infusiooni või madalmolekulaarse hepariini profülaktilise manustamise vajadust.

5.–7. operatsioonijärgse päevani jätkatakse koos taasalustatud varfariini manustamisega ka subkutaanse madalmolekulaarse hepariini manustamist.

Väiksemate operatsioonide korral taasalustatakse varfariini säilitusannuse manustamist operatsioonipäeva õhtust, suuremate operatsioonide korral aga samast päevast, kui patsient saab süüa.

*Eakad:* Eakad patsiendid vajavad väiksemaid annuseid kui nooremad täiskasvanud. Vanus ei mõjuta varfariini farmakokineetikat. Vajadus annuse vähendamiseks tuleneb farmakodünaamilistest muutustest.

*Neerufunktsiooni kahjustus:* Neerufunktsiooni kahjustusega patsiendid võivad vajada varfariini annuste vähendamist või suurendamist, sõltuvalt kaasnevatest haigustest (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

*Maksafunktsiooni kahjustus:* Maksafunktsiooni kahjustusega patsiendid võivad vajada varfariini annuste vähendamist. Maksafunktsiooni kahjustuse korral võib varfariini toime tugevneda, kuna hüübimisfaktori süntees on inhibeeritud ja varfariini metabolism on vähenenud (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

### 4.3 Vastunäidustused

- Raseduse esimene trimester ja neli viimast rasedusnädalat (vt ka lõik 4.6)
- Kalduvus verejooksudele (von Willebrandi tõbi, hemofiilia, trombotsütopeenia ja trombotsüütide funktsiooni häired)
- Raske maksapuudulikkus ja maksatsirroos
- Ravimata või ravile allumatu hüpertensioon
- Hiljutine intrakraniaalne verejooks anamneesis. Haigusseisundid, mis soodustavad intrakraniaalse verejooksu teket, näiteks ajuarterite aneurüsmid
- Tasakaaluhäired
- Neurokirurgilised või silmaoperatsioonid
- Haigusseisundid, mis soodustavad seedetrakti või urogenitaaltrakti verejooksude teket, nagu näiteks seedetrakti verejooks anamneesis, divertikuliit, pahaloomulised kasvaja
- Infektsioosne endokardiit (vt ka lõik 4.4) või vedelik perikardiõõnes.
- Dementsus, psühhosid, alkoholism või teised seisundid, mille korral ravijuhiste järgimine patsiendi poolt võib olla ebaadekvaatne ja antikoagulantravi ei saa ohutult läbi viia.
- Ülitundlikkus varfariini või ravimi mõne abiaine suhtes.

### 4.4 Erihoiatused ja ettevaatusnõud kasutamisel

Kui antitrombootiline toime on vaja saavutada kiiresti, tuleb alustada hepariinraviga. Hepariini manustamist jätkatakse koos varfariiniga vähemalt esimese 5...7 ravipäeva vältel, kuni INR on olnud soovitud väärtusel (vt lõik 4) vähemalt kahel järjestikusel päeval.

Varfariini võtmisel koos teiste ravimite, taimsete ravimite või toidulisanditega on suur oht koostoimete tekkeks. Teiste ravimitega ravi alustamisel või lõpetamisel on seetõttu soovitatav intensiivsem varfariini ravivastuse monitoorimine (vt lõik 45).

CYP2C9 ja VKORC1 alleeli geneetilised variatsioonid mõjutavad teadaolevalt varfariini ravivastust ja annustamisvajadust. Need erinevused üksikisikute ja etniliste rühmade vahel võivad olla päris suured. Võimalik, et annuseid tuleb kohandada vastavalt patsiendi genotüübile. Patsiendid, kes kuuluvad CYP2C9 aeglase metaboliseerijate hulka, vajavad üldjuhul väiksemaid alg- ja säilitusannuseid (vt lõik 5.2).

Resistentsust varfariini suhtes on täheldatud vaid väga harvadel juhtudel. Nimetatud patsiendid on raviefekti saavutamiseks vajanud 5 kuni 20-kordseid varfariinannuseid. Kui patsiendi reaktsioon ravile on nõrk, tuleb esmalt välistada selle tõenäolisemad põhjused – ravijuhiste mittejälgimine patsiendi poolt, koostoimed teiste ravimite või toiduga, samuti laborivead.

Et hoida ära kumariinnekroosi (vt lõik 4.8), tuleb antitrombootiliste C-proteiini või S-proteiini defitsiidiga haigetel alustada antikoagulantravi hepariiniga. Hepariiniga samaaegselt manustatud varfariini küllastusannused ei tohiks ületada 5 mg. Hepariini tuleks koos varfariiniga manustada vähemalt 5 kuni 7 päeva vältel.

Eriti ettevaatlik tuleb olla eakate patsientide ravimisel varfariiniga. Enne ravi algust tuleb hinnata selliste patsientide kuuletuvust ja võimeid järgida täpselt ravijuhiseid. Koos vanuse tõusuga väheneb ka varfariini metabolism maksas ning verehüübimisfaktorite sünteesimise võime, mille tulemuseks võib olla varfariini ülemäärane toime. Seetõttu tuleb eakatel patsientidel varfariinravi alustada ettevaatlikult (vt lõik 4.2).

Kirurgiliste protseduuride läbiviimisel tuleb olla ettevaatlik, INR väärtust tuleb kohandada tasemeni, mis sobib protseduuri läbiviimiseks.

Dieedis tuleb hoiduda drastilistest muutustest, sest toiduga saadava vitamiin K kogused võivad mõjutada varfariinravi tulemust. Ravi võivad mõjutada taimetoitlus, ekstreemne dieedipidamine, depressioon, oksendamine, kõhulahtisus, steatorröa ja malabsorptsioon muudel põhjustel.

Kui varfariinravi ajal tekib veritsus, siis sõltumata INR tasemest tuleb mõelda lokaalsele etioloogiale. Seedetrakti veritsuse taga võib olla haavand või kasvaja, kuse-suguteede veritsuse põhjuseks võib olla infektsioon või kasvaja.

Hüpertüreosis, palavik ja dekompanseeritud südamepuudulikkus võivad varfariini toimet tugevdada. Hüpotüreosis korral võib varfariini toime omakorda nõrgeneda. Maksafunktsiooni mõõduka languse korral varfariini toime tugevneb. Neerupuudulikkuse ja nefrootilise sündroomi korral suureneb varfariini vaba fraktsiooni sisaldus veres, mis sõltuvalt kaasnevatest haigustest võib viia nii varfariini toime tugevnemisele kui ka vähenemisele. Kõigil eelpoolnimetatud juhtudel tuleb hoolikalt jälgida haige kliinilist seisundit ja INR väärtusi.

Tabletid sisaldavad laktoosi. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatuse, laktaasipuudulikkuse või glükoosi-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit võtta.

#### 4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Varfariin on enantiomeeride segu. R-varfariini metabolism toimub peamiselt CYP1A2 ja CYP3A4 vahendusel. S-varfariin metaboliseerub peamiselt CYP2C9 vahendusel.

Ravimid, mis on nende tsütokroomide substraadid või pärivad nende aktiivsust, võivad suurendada varfariini kontsentratsiooni plasmas ning INR väärtust, suurendades võimalikku veritsusohu. Nende ravimite samaaegsel manustamisel on võimalik, et varfariini annuseid tuleb vähendada ning INR taset tuleb sagedamini kontrollida.

Teisalt ravimid, mis indutseerivad mainitud metaboolseid radasid, võivad vähendada varfariini kontsentratsiooni plasmas ning INR väärtust, mis võib viia toime nõrgenemiseni. Nende ravimite samaaegsel manustamisel on võimalik, et varfariini annuseid tuleb suurendada ning INR taset tuleb sagedamini kontrollida.

Järgnevas tabelis on kokku võetud teiste ravimite oodatav mõju varfariini toimele.

Koostoimet põhjustav ravim	Mõju ravi alustamisel	Mõju ravi lõpetamisel*
CYP1A2, CYP2C9 või CYP3A4 indutseerijad	Varfariini kontsentratsioon plasmas väheneb, subterapeutilise annustamise oht.	Varfariini kontsentratsioon plasmas suureneb, supratherapeutilise annustamise oht.
CYP1A2, CYP2C9 või CYP3A4 inhibeerijad (substraadid)	Varfariini kontsentratsioon plasmas suureneb, supratherapeutilise annustamise oht.	Varfariini kontsentratsioon plasmas väheneb, subterapeutilise annustamise oht

\* Ainete puhul, mis käituvad indutseerijatena, võib toime püsida veel mitu nädalat pärast ravi lõpetamist.

Osa ravimeid, nagu näiteks kolestüramiin – mõjutavad varfariini imendumist ja enterohepaatilist retsirkulatsiooni. Epilepsia- ja tuberkuloosiravimid intensiivistavad ning amiodaroon ja metronidasool pärivad varfariini metabolismi maksas. Arvesse tuleb võtta ka nimetatud ravimite ärajätmisel tekkida võivat varfariini vähenenud või ülemäärast toimet. Varfariin võib vabaneda seotusest plasmavalkudega,

mis suurendab vaba fraktsiooni sisaldust plasmas, mistõttu varfariini metabolism maksas ja eliminatsioon intensiivistuvad ja varfariini toime väheneb juhul kui haigel ei esine maksafunktsiooni langust. Ravimid, mis mõjutavad trombotsüüte ja vere hüübivust (nagu näiteks atsetüülsalitsüülhape, klopidoogreel, tiklopidiin, dipüridamool, enamik mittesteroidseid põletikuvastaseid aineid) võivad koos varfariiniga manustamisel esile kutsuda farmakodünaamilise koostoime ja soodustada tõsiste verejooksude teket. Vere hüübivust vähendavad ka suurtes annustes manustatud penitsilliinid. Anaboolsed steroidid, asapropasoon, erütromütsiin ja mõned tsefalosporiinid vähendavad otseselt K-vitamiinist sõltuvate vere hüübimisfaktorite sünteesi ja potentsseerivad varfariini toimet. Toiduga saadav rikkalik kogus K-vitamiini vähendab varfariini toimet. K-vitamiini vähenenud imendumine, näiteks kõhulahtisuse korral, tugevdab varfariini toimet. Patsiendid, kes ei saa oma igapäevase toiduga piisavas koguses K-vitamiini, sõltuvad seedetraktis leiduvate bakterite poolt produtseeritud K<sub>2</sub>-vitamiinist. Nimetatud patsientidel võivad paljud antibiootikumid põhjustada K<sub>2</sub>-vitamiini sünteesi vähenemise, mis omakorda võib tõsta varfariini toimet. Alkoholi tarbimine suurtes kogustes koos samaaegselt esineva maksafunktsiooni langusega potentsseerib varfariini toimet. Ka toonikumides leiduv hiniin võib varfariini toimet tugevdada.

Jõhvikamahl ja teised jõhvikatooted võivad varfariini toimet tugevdada ja seetõttu peaks vältima nende samaaegset kasutamist.

Kui varfariinravi saav patsient vajab lühiaegselt mõnda valuvaigistit, siis soovituslikult võiks nendeks olla paratsetamool või opiaadid.

Varfariin võib potentsseerida sulfonüüluurea rühma kuuluvate suukaudsete diabeediravimite toimet.

Järgmiste ravimite puhul on teatatud varfariini toimet muutvast mõjust:

*Toimet tugevdavad:*

Kõik mittesteroidsed põletikuvastased ained (MSPVA-d) ja antikoagulandid

Analgeetikumid: dekstropropoksüfeen, paratsetamool (toime avaldub pärast 1...2-nädalast pidevat kasutamist), tramadool

Antiarütmikumid: amiodaroon, propafenoon, kinidiin

Antibiootikumid: amoksitsilliin, asitromütsiin, tsefaleksiin, tsefamandool, tsefmenoksiin, tsefmetasool, tsefoperasoon, tsefuroksiim, klooramfenikool, tsiprofloksatsiin, klaritromütsiin, doksütsükliin, erütromütsiin, gatifloksatsiin, grepafloksatsiin, isoniasiid, latamoksef, levofloksatsiin, metronidasool, moksifloksatsiin, nalidikshape, norfloksatsiin, ofloksatsiin, roksitromütsiin, sulfafurasool, sulfametisool, sulfametoksasool-trimetoprim, sulfafenasool, tetratsükliin

Seentevastased ained: flukonasool, itrakonasool, ketokonasool, mikonasool (ka suukaudne geel)

Podagraaravimid: allopurinool, sulfiinpürasoon

Kasvajavastased ja immuunmoduleerivad ained: kapetsitabiin, tsüklofosfamiid, etoposiid, fluorouratsiil, flutamiid, ifosfamiid, leflunomiid, mesna, metotreksaat, sulofenuur, tamoksifeen, tegafur, trastutumab

Kardiovaskulaarsed ravimid: digoksiin, metolasoon, propranolool

Seedetrakti ravimid: tsimetidiin, omeprasool

Lipiidide ainevahetust reguleerivad ravimid: bezafibraat, klofibraat, fenofibraat, fluvastatiin, gemfibrosiil, lovastatiin, simvastatiin

Vitamiinid: vitamiin A, vitamiin E

Muud: karboksüüridiin, kloraalhüdraat, kodeiin, disulfiraam, etakrüünhape, fluvoksamiid, gripivaktsiin, interferoon alfa ja beeta, fenütoiin, proguanil, hiniin, (anaboolsed ja androgeensed) steroidhormoonid, kilpnäärme hormoonid, troglitasoon, valproehape, zafirlukast.

On teateid, mis viitavad võimalusele, et noskapiin, samuti glükoosamiin nii koos kondroitiinsulfaadiga kui ka ilma võivad suurendada INR väärtust varfariinravigi patsientidel.

*Toimet nõrgendavad:*

Antibiootikumid: kloksatsilliin, dikloksatsilliin, flukloksatsilliin, naftsilliin, rifampitsiin

Epilepsiavastased ained: karbamasepiin, fenobarbitaal, primidoon

Kasvajavastased ja immuunmoduleerivad ained: azatiopriin, tsüklosporiin, merkaptopuriin, mitotaan  
Anksiolüütilised rahustid, uinutid ja antipsühhootikumid: barbituraadid, kloordiasepoksiid

Diureetikumid: kloortalidoon, spironolaktoon

Muud: aminoglutetimiid, kolestüramiin, disopüramiid, griseofulviin, mesalasiin, nevirapiin, trasodoon, vitamiin C.

Looduslikud ravimid võivad varfariini toimet kas tugevdada, näiteks hõlmikpuu (*Gingko biloba*), küüslauk (*Allium sativum*), dong quai (*Angelica sinensis*, sisaldab kumariine), papaia (*Carica papaya*) ja danšen (*Salvia miltiorrhiza*, vähendab varfariini eliminatsiooni), või vähendada, näiteks ženšenn (*Panax spp*). Varfariini toimet võib vähendada ka liht-naistepuna (*Hypericum perforatum*) samaaegne kasutamine, seda varfariini metaboliseerivate ensüümide aktiveerimise teel naistepuna poolt. Seetõttu ei tohi naistepunaürti sisaldavaid looduslikke ravimeid koos varfariiniga kasutada. Varfariini metaboliseerivate ensüümide aktiivatsioon võib püsida kuni kaks nädalat pärast naistepunaürti sisaldavate preparaatide kasutamise lõpetamist. Kui patsient juba kasutab naistepunaürti, tuleb kontrollida protrombiini aktiivsust ja lõpetada preparaadi tarvitamine. INR tuleb kontrollida korduvalt, sest see võib naistepunaürdi kasutamise lõpetamisel tõusta. Vajadusel tuleb varfariini annust korrigeerida.

Varfariinravi ajal tuleb toidulisandite kasutamisega olla ettevaatlik.

K-vitamiini sisaldavate toiduainete tarvitamine peab varfariinravi vältel olema võimalikult stabiilne. Kõige rikkalikumaks K-vitamiini allikaks on rohelised juurviljad ja lehed, näiteks: rebasheina (amarantuse) lehed, avokaado, brokoli, brüsseli kapsas, kapsas, canola õli, tuumkõrvits, murulauk, koriander, kurgikoor (aga mitte kooritud kurk), endiivia, lehtkapsas, kiivi, aedsalat, piparmündilehed, lehtsinap, oliivõli, petersell, herned, pistaatsiapähklid, spirulina ("sini-rohevetikas"), spinat, roheline sibul, sojaoad, sojaõli, teeled (ent mitte tee), naerilehed, allikkress.

Suitsetamine võib suurendada varfariini kliirensit ja suitsetajad võivad vajada pisut suuremaid annuseid kui mittesuitsetajad. Suitsetamisest loobumine võib varfariini toimet võimendada. Seetõttu vajab krooniline suitsetaja, kes loobub suitsetamisest, hoolikat INR jälgimist.

#### **4.6. Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

Varfariin läbib platsentat. Varfariin on vastunäidustatud raseduse esimesel trimestril, sest raseduse algjärgus kasutamisel on teatatud teratogeensest toimest (loote varfariinisündroom ja KNS väärarengud). Loote varfariinisündroomile on iseloomulikud nina hüpoplaasia, täpjas kondrodüsplaasia epifüüsides, jäsemete hüpoplaasia, nägemisnärvi atroofia, mikrotsefaalia, vaimse arengu ja kasvupeetus, samuti kae, mis võib põhjustada osalist või täielikku pimedust. Varfariini kasutamine on vastunäidustatud ka viimasel neljal rasedusnädalal, sest kumariini derivaatide kasutamist seostatakse suurenenud riskiga verejooksude tekkimiseks emal ja lootel ning loote surmaks, seda eriti sünnituse ajal. Kui vähegi võimalik, tuleb varfariini kasutamisest hoiduda kogu raseduse ajal.

Erijuhtudel kaalub ravi alustamist kliiniline erialaspetsialist.

Varfariin ei eritu rinnapiima. Varfariini kasutamise ajal võib rinnaga toitmist jätkata.

#### **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Varfariinil ei ole toimet autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele.

#### **4.8 Kõrvaltoimed**

Varfariinravi sagedamini teatatud (1-10%) kõrvaltoimeteks on verejooksud. Verejooksude koguarv on umbes 8% aastas, mis koosneb väikestest verejooksudest (6% aastas), rasketest verejooksudest (1% aastas) ja letaalsed (0,25% aastas). Kõige sagedasemaks intrakraniaalse verejooksu tekke isikifaktoriks on

ravimata või ravile allumatu hüpertensioon. Verejooksu oht suureneb, kui INR ületab oluliselt eesmärgilisi väärtusi. Kui verejooks tekib eesmärgiliste INR väärtuste juures, on tavaliselt tegemist mingi kaasneva haigusseisundiga, mis tuleks püüda kindlaks teha.

Teised sagedasemad kõrvaltoimed on iiveldus, oksendamine ja kõhulahtisus.

Kumariinnekreos on varfariinravi harv (<0,1%) komplikatsioon, mille esialgseks väljenduseks on turse ja tumedad nahakolded eelkõige alajäsemetel ja tuharatel, ent ka mujal. Mõne aja möödudes tekib kahjustatud nahapiirkondades nekroos. 90% kumariinnekreosiga haigetest on naised. Nahakahjustused ilmnevad 3. kuni 10. varfariinravi päeval ja nende tekkes mängib teatavat osa antitrombootiliste C-proteiini ja S-proteiini suhteline defitsiit. Nimetatud proteiinide pärilik defitsiit võib soodustada kumariinnekreosi teket. Seetõttu tuleb nimetatud patsientidel varfariinravi alustada koos hepariini manustamisega ja varfariini väiksemate algannustega. Kui haigel tekib kumariinnekreos, tuleb varfariini kasutamine koheselt katkestada ja jätkata hepariini manustamist, kuni nahakahjustused on paranenud või armistunud.

Lillade varvaste sündroom on varfariinravi veelgi harvem komplikatsioon. Selle all kannatavad tavaliselt mehed, kellel esineb ka arterioskleroos. Arvatakse, et varfariin põhjustab ateromatoossetes naastudes verevalandusi, mille tulemuseks on mikroemboolisatsioon. Varvaste ja jalatalla nahal on sümmeetriliselt sinakad kolded, millega kaasneb põletav valutunne. Varfariinravi peab sel juhul katkestama ja nahakahjustused paranevad aegamööda iseenesest.

Teised varfariinravi ajal harva ilmnedavad võivad kõrvaltoimed on vaskuliit, trahheaalne kaltsifikatsioon, mööduv maksaensüümide aktiivsuse tõus, kolestaatiline hepatiit, mööduv alopeetsia, priapism, kolesteroleemboolia ja allergilised reaktsioonid (ilmnevad tavaliselt nahalööbena).

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest [www.ravimiamet.ee](http://www.ravimiamet.ee) kaudu.

## **4.9 Üleannustamine**

Toksilisuse andmed on vasturääkivad. Lastel on võimalik toksiline annus 0,5 mg/kg. Väikseim letaalne annus, millest on teatatud täiskasvanutel, oli 6...15 mg/kg.

*Sümptomid:* kõik sümptomid on tingitud koagulatsiooni häiretest. Verejooks on võimalik praktiliselt igast elundist. Mõnikord on ainukeseks leiuks patoloogilised laboritulemused. Mõnel juhul on sümptomiteks vähesed veritsused, nt limaskestast veritsused, hematuria. Väljendunud intoksikatsioon võib põhjustada näiteks hemoptüüsi, hematemeesi, meleenat, petehhiaid, ekhümoose, intrakraniaalset hemorraagiat, hemorraagilist šokki.

*Ravi:* maoloputus ja aktiivsuse manustamine, kuni see on asjakohane. Mitme päeva jooksul kontrollitakse korduvalt INR taset. Hüübimisanalüüside ja kliiniliste sümptomite alusel manustatakse 1...4 korda ööpäevas intravenoosselt 10 mg K vitamiini (alla 12-aastastele lastele pool annusest). Raske intoksikatsiooni puhul manustatakse K vitamiini suuremaid annuseid ning tugeva verejooksu puhul manustatakse plasmaülekanedega hüübimisfaktorit (eelistatult värskest külmutatud plasma) või hüübimisfaktori kontsentraati (protrombiini kompleksi kontsentraati), lisaks on võimalik manustada traneksaamhapet. Igal üksikjuhul tuleb kahtluse korral konsulteerida kohaliku hematoloogi või mürgistuskeskusega. Antikoagulantravil patsientidele, kelle puhul ravimi toime täielik pööramine ei ole eesmärgiks, manustatakse ainult hüübimisfaktoreid (ja K vitamiini ei manustata).

Varfariini poolväärtusaeg on 20...55 tundi. Seega nõuab üleannustamine patsiendi pikemat jälgimist ning ravi K vitamiiniga. Alljärgnevas tabelis on kirjeldatud üleannustamise ravivõtteid:



<b>Kliiniline olukord</b>	<b>Annuse kohandamine / muu ravi</b>
Veritsust ei ole, INR>4	Ärge andke varfariini 1 päev. Kohandage annust.
Veritsust ei ole, INR>6	Ärge andke varfariini 1...2 päeva. Kohandage annust. Kontrollige varsti uuesti INR väärtust.
Veritsust ei ole, INR>8	Kaaluda vitamiin K kasutamist. 1...2 mg s.c, i.v. või suukaudselt. Ärge andke varfariini 2 päeva. Kontrollige INR väärtust järgmisel päeval. Kohandage annust.
Kerge veritsus	Ärge andke varfariini 1...2 päeva. Võite manustada K vitamiini nagu eespool kirjeldatud.
Tugev verejooks	INR väärtus tuleb kiiresti viia vahemikku 1,5...1,6.  INR väärtuse viimiseks 7-lt 4-ni või 4-lt 2,2-ni on hinnanguliselt tarvis värsket külmutatud plasmast koguses, mis vastab 10 ml/kg. Üks tühk hüübimisfaktori kontsentrati vastab 1 ml plasmale. Toime algab otsekohe, kuid väheneb 6 tunni pärast. Kui arvatakse, et varfariini toime kestab sellest kauem, siis manustatakse 5...10 mg K vitamiini (i.v.) samaaegselt plasma/hüübimisfaktori kontsentraadiga. Kui varfariinravi on kavas jätkata, manustatakse K vitamiini väiksemas annuses (2...5 mg). K vitamiini toime algab 6...12 tunni pärast, toime haripunkt saabub 24 tunni pärast.
Intoksikatsioon/mürgistus	Verejooksu korral vt eespool.  10 mg vitamiin K 3...4 korda ööpäevas, kuni varfariini toime on eeldatavasti likvideeritud. Ravi võib kesta mitmeid päevi.

## 5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

### 5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Vitamiin K antagonistid. ATC-kood: B01AA03.

Varfariinnaatrium on sünteetiline kumariini tüüpi antikoagulant. Varfariinnaatrium on täielikult lahustuv sool, mida saab manustada nii suukaudselt kui ka parenteraalselt.

Varfariini antikoagulaativne toime tuleneb asjaolust, et see blokeerib konkureerivalt (vitamiin K epoksiidreduktaasi ja vitamiin K reduktaasi ees) vitamiin K ja selle 2,3-epoksiidi redutseerimist vitamiiniks KH<sub>2</sub>. Vitamiin KH<sub>2</sub> on vajalik mõningatele vitamiin K-st sõltuvatele hüübimisvalkudele (protrombiini faktorid VII, IX ja X), tagades karboksüleerimise gammaglutamaanhappega ning seeläbi aktiveerides hüübimisprotsessi. Loomulikud vitamiin K-st sõltuvad hüübimise inhibiitorid proteiin C ja selle kofaktor proteiin S on samuti vastaval määral mõjutatud. Ravi varfariiniga inhibeerib vitamiin K konversiooni, mille tulemusel maksas toodetakse ja eritatakse osaliselt karboksüleeritud ja dekarboksüleeritud hüübimisvalku. Nende hüübimisvalkude poolväärtusaeg ulatub 4...7 tunnist (VII faktor) 50 tunnini (II faktor). See tähendab, et hüübimissüsteem tasakaalustub alles mõnepäevase ravi järel. Tromboosiennetust saab üldjuhul lugeda efektiivseks pärast viiepäevast ravi ning terapeutiline toime kaob 4...5 päeva pärast ravi lõpetamist. Varfariini hüübimisvastase toime vastukaaluks saab kasutada vitamiin K väikseid annuseid. Suured annused võivad aga viia varfariin-resistentsuse kujunemiseni, mis võib püsida üle nädala. Varfariini toimet võivad mõjutada farmakodünaamilised ning farmakokineetilised tegurid, nt imendumine ja metaboolne kliirens, st sama annuse kasutamisel võib erinevatel inimestel saada erineva ravivastuse, kusjuures vähestel neist esineb resistentsus ning nad võivad vajada normaalset 5...10 korda suuremaid annuseid; üksikud patsiendid võivad aga vajada väga väikeseid annuseid.

## 5.2 Farmakokineetilised omadused

Marevan ja Marevan Forte on (S)-varfariini ja (R)-varfariini ratseemiline segu. S-varfariini antikoagulatiivne toime on ligikaudu 2...5 korda tugevam võrreldes R-vormiga. Varfariini kineetika ei ole annusest sõltuv.

### *Imendumine*

Varfariin imendub kiiresti ja täielikult.

### *Jaotumine*

Varfariini jaotusmaht on suhteliselt väike, näiv jaotusmaht on 0,14 l/kg. Varfariini seonduvus valkudele on kõrge, seonduvuse määr on 98...99%.

### *Eliminatsioon*

Varfariini eliminatsioon toimub pea täielikult metabolismi teel, mille saaduseks on inaktiivsed metaboliidid. (R)-varfariini metabolismis osalevad muuhulgas CYP1A2, CYP3A4 ja karbonüülreduktaas, (S)-varfariini metabolism toimub peaaegu täielikult polümorfse ensüüm CYP2C9 vahendusel. CYP2C9 polümorfism, mis põhjustab arvestatavaid interindividuaalseid iseärasusi S-varfariini metaboliseerimise võimes, tähendab, et sama annuse manustamisel võib saabuv S-varfariini kontsentratsioon kõikuda suurtes piirides. R-varfariini poolväärtusaeg ulatub 37-st kuni 89 tunnini, S-varfariinil aga 21-st kuni 43 tunnini. Uuringud radioaktiivselt märgistatud varfariiniga näitasid, et rohkem kui 90% manustatud annusest on leitav uriinis, enamasti metaboliitidena. Varfariinravi lõpetamisel normaliseerub protrombiini tase ca 4...5 päevaga.

### Patsientide erirühmad

*Eakad:* väheste olemasolevate andmete alusel võib väita, et varfariini farmakokineetika ei ole vanusest sõltuv (vt lõik 4.2).

*Neerufunktsiooni kahjustus:* Neerukliirens ei mõjuta ilmselt varfariini antikoagulatiivset toimet. Seega puudub vajaduse annuste kohandamiseks neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel (vt lõik 4.4).

*Maksafunktsiooni kahjustus:* Maksafunktsiooni kahjustus võib võimendada varfariini toimet, kuna hüübimisfaktori süntees on inhibeeritud ja varfariini metabolism on vähenenud (vt lõigud 4.2 ja 4.3).

## 5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Loomkatsed on näidanud varfariini teratogeensust. Saadaval olevad prekliinilised ohutusandmed ei väljenda analoogset informatsiooni inimesele.

## 6. FARMATSEUTILISED ANDMED

### 6.1. Abiainete loetelu

Laktoosmonohüdraat

Maisitärklis

Želatiin

Magneesiumstearaat

Indigokarmiin (E132) (3 mg tabletid)

Erütrotsiin (E127) (5 mg tabletid)

## **6.2 Sobimatus teiste ainetega**

Ei kohaldata.

## **6.3 Kõlblikusaeg**

3 aastat.

## **6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida temperatuuril kuni 25°C.

## **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

100 tabletti polüetüleenpurgis.

## **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks**

Erinõuded puuduvad..

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Orion Corporation  
Orionintie 1  
FI-02200 Espoo  
Soome

## **8. MÜÜGILOA NUMBRID**

Marevan 3 mg tabletid: 116395  
Marevan Forte 5 mg tabletid: 116495

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

04.10.1995/3.05.2011

## **10. TEKSTI LÄBIVATAMISE KUUPÄEV**

Ravimiametis kinnitatud märtsis 2014