

# RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Marevan 3 mg tablett

Marevan forte 5 mg tablett

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks Marevan 3 mg tablett sisaldab 3 mg varfariinnaatriumi.

Üks Marevan forte 5 mg tablett sisaldab 5 mg varfariinnaatriumi.

INN. *Warfarinum*

Teadaolevat toimet omav abiaine:

Marevan 3 mg tablett:

Üks tablett sisaldab laktoosmonohüdraati (vastab 85,1 mg laktoosile).

Marevan forte 5 mg tablett:

Üks tablett sisaldab laktoosmonohüdraati (vastab 84,6 mg laktoosile).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Tablett.

Marevan 3 mg tablett:

Helesinine (võib olla täpiline), ümmargune, lame, lihvitud servaga tablett, millel on märgis „ORN17“, diameeter 7 mm. Ühel küljel on poolitusjoon. Tableti saab jagada võrdseteks annusteks.

Marevan forte 5 mg tablett:

Roosa (võib olla täpiline), ümmargune, lame, lihvitud servaga tablett, millel on märgis „ORN18“, diameeter 7 mm. Ühel küljel on poolitusjoon. Tableti saab jagada võrdseteks annusteks.

## 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

Annustamine

Protrombiini aktiivsuse (INR) eesmärgilised väärtused suukaudse antikoagulantravi korral:

Trombemboolsete tüsistuste vältimine südameklappide proteesimise järgselt: INR 2,5...3,5.  
Ülejäanud näidustused: INR 2,0...3,0.

#### Täiskasvanud:

Normkaalulistele täiskasvanutele, kelle protrombiini aktiivsuse lähteväärtus on alla 1,2, manustatakse kolmel järjestikusel päeval 10 mg varfariini. Seejärel jätkatakse annustamist allpool toodud tabeli järgi, lähtudes neljandal ravipäeval teostatud INR-i (rahvusvahelise normaliseeritud suhte, *International Normalized Ratio*) 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 INR-i määramise tulemusest.

Eakatel ja normist väiksema kehakaaluga patsientidel ning neil, kellel on INR-i lähteväärtus 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-i määramise tulemusest.

Päev	INR	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 10% jätke annus vahele, kuni INR<4,5; seejärel jätkake 20% väiksema annusega.

INR-i 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 INR-i väärtustes esinevad suured kõikumised või kui patsiendil on maksahaigus või haigus, mis mõjutab K-vitamiini imendumist, peab määramise intervall olema lühem kui neli nädalat. Ka uute ravimite ordineerimisel või varasemalt kasutatavate ravimite ärajätmisel tuleb INR-i sagedamini kontrollida. Pikaajalisel tarvitamisel korrigeeritakse eelpooltoodud tabelist lähtuvalt varfariini nädalast annust. Kui annust on vaja muuta, tuleks INR-i uuesti kontrollida 1 või 2 nädalat pärast annuse korrigeerimist. Seejärel võib kahe määramise vahelise intervalli taas nelja nädalani pikendada.

*Lapsed*

Kontrollitud kliiniliste uuringute andmed on piiratud. K-vitamiini puuduse riski tõttu ei ole soovitatav varfariiniga ravida vastsündinuid. Antikoagulantravi alustamise ja järelkontrollid viivad laste puhul läbi pediaatrid. Annustamisel tuleb 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 uuesti eelmisest 50% väiksema annusega
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 annust 20% Suurendage annust 10% Jätke annus samaks Vähendage annust 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 INR-i 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 öhtul määrake INR. Kui INR>1,8, manustage suukaudselt või intravenoosselt 0,5 kuni 1 mg K-vitamiini.

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

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

Väiksemate operatsioonide korral taasalustatakse varfariini säilitusannuse manustamist operatsioonipäeva öhtust, 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).

#### *Geneetiliselt muundunud ensüümitüüpidega patsiendid*

INR-vastuse oluline kõrvalekalle võib tuleneda geneetilistest teguritest, eeskätt ensüüm CYP2C9 aktiivsuse geneetilisest vähenemisest ja VKOR-i (varfariini farmakoloogiline sihtmärk) suurenenud tundlikkusest varfariini inhibeerivale toimele.

Patsientidel, kelle CYP2C9 ensüüm sisaldab CYP2C9\*2 või CYP2C9\*3 alleele, on vähenenud (S)-varfariini metabolism ning nad võivad seetõttu vajada väiksemaid alg- ja säilitusannuseid (vt lõigud 4.4, 4.8, 5.1 ja 5.2). Metaanalüüsiga näidati, et varfariini keskmine ööpäevane annus oli 20% väiksem CYP2C9\*2 alleeli kandvatel patsientidel ja 34% väiksem CYP2C9\*3 alleeli kandvatel patsientidel. Kahekordselt esineva geeniga (homosügootsed) patsiendid vajasid annuse vähendamist vastavalt 36% ja 78% võrra. Samuti võib neil patsientidel kuluda rohkem aega varfariini tasakaaluseisundini jõudmiseni ja ravitoime saabumiseni.

Samuti on näidatud, et geneetilised erinevused VKORC1 geenis, mis kodeerib vitamiin K epoksiidreduktaasi ensüümi (varfariini sihtmärk), mõjutavad vajatavat annust, suurendades tundlikkust varfariini suhtes. Uuringutes on teatatud suurimate ja väikseimate keskmiste annuste ligikaudu kahekordsest erinevusest erinevate haplotüüpidega rühmades. Eurooplased jagunevad üsna ühtlaselt erinevate rühmade vahel, samas asiadid kannavad enamasti geene, mis nõuavad annuse vähendamist. Genotüüpiseerimist võiks kaaluda nende patsientide ravimisel, kelle puhul on eriti tähtis vältida liigset antikoaguleerivat toimet.

### **4.3 Vastunäidustused**

- Raseduse esimene trimester ja neli viimast rasedusnädalat (vt ka lõik 4.6)
- Kalduvus verejooksudele (von Willebrandi tõbi, hemofiiliad, trombotsütopeenia ja trombotsüütide funktsiooni häired)
- Raske maksapuudulikkus ja maksatsirroos
- Ravimata või ravile allumatu hüpertensioon
- Hiljutine intrakraniaalne verejooks. Haigusseisundid, mis soodustavad intrakraniaalse verejooksu teket, näiteks ajuarterite aneurüsmid
- Kalduvus sageli kukkuda kas neuroloogiliste häirete või muude terviseprobleemide tõttu
- Neurokirurgilised või silmaoperatsioonid
- Haigusseisundid, mis soodustavad seedetrakti või kuseteede verejooksude teket, nagu varasem seedetrakti verejooksu tüsistus, divertikuliit või pahaloomulised kasvaja
- Infektsioosne endokardiit (vt ka lõik 4.4) või perikardi efusioon
- Dementsus, psühhoosid, alkoholism ja teised seisundid, mille korral ravijuhiste järgimine patsiendi poolt võib olla ebaadekvaatne ja antikoagulantravi ei saa ohutult läbi viia
- Ülitundlikkus varfariini või ravimi mis tahes abiaine suhtes (vt ka lõik 6.1)
- Samaaegne naistepuna ürdi (*Hypericum perforatum*) manustamine

### **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusnõud kasutamisel**

Kui antitrombootiline toime on vaja saavutada kiiresti, tuleb kõigepealt alustada hepariinraviga. Seejärel jätkatakse hepariini manustamist koos varfariiniga vähemalt esimese 5...7 ravipäeva vältel, kuni INR on olnud soovitud väärtusel (vt lõik 4.2) vähemalt kahel järjestikusel päeval.

#### Koostoimed

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 4.5).

### Geneetilised variatsioonid

Patsientidel, kellel on teatud mutatsioonid ensüümi CYP2C9 geenis, mis metaboliseerib (S)-varfariini, on varfariini eritumine aeglasem. Need patsiendid vajavad ainult väikest säilitusannust ja neil esineb risk suurenenud verejooksude tekkeks suure algannuse manustamisel. Lisaks kulub neil kauem aega, et saavutada pärast annuse kohandamist uus efektiivsuse tase. Samuti võivad üldjuhul vajada väiksemaid annuseid patsiendid, kellel on VKOR ensüümi geneetiline variatsioon suurenenud tundlikkuse tõttu varfariini suhtes (vt lõigud 4.2, 5.1 ja 5.2).

### Resistentsus

Resistentsus varfariini suhtes on väga harv fenomen. Selle kohta on avaldatud vaid üksikjuhtumi teateid. Nimetatud patsiendid vajavad raviefekti saavutamiseks 5- kuni 20-kordseid varfariiniansuseid. Kui patsiendi ravivastus on nõrk, tuleb esmalt välistada selle tõenäolisemad põhjused – ravijuhiste mittejälgimine patsiendi poolt, koostoimed teiste ravimite või toiduga, samuti laborivead.

### Kumariinnekreos

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

### Eakad patsiendid

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

### Kirurgilised protseduurid

Hambaekstraktsiooni võib tavaliselt läbi viia INR-i väärtuste 2...2,2 puhul. Teiste kirurgiliste protseduuride läbiviimisel tuleb olla ettevaatlik, INR-i väärtust tuleb kohandada tasemeni, mis sobib protseduuri läbiviimiseks.

### Toitumine

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

### Veritsus

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

### Eritingimused

Hüpertüreoos, palavik ja dekompanseeritud südamepuudulikkus võivad varfariini toimet tugevdada. Hüpotüreoosi korral võib varfariini toime 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 tugevnemise kui ka vähenemiseni. Kõigil eelpoolnimetatud juhtudel tuleb hoolikalt jälgida haige kliinilist seisundit ja INR-i väärtusi.

### Kaltsifülaktsia

Kaltsifülaktsia on vaskulaarse kaltsifikatsiooni ja nahanekreosi harv sündroom, mida seostatakse suure suremusega. Põhiliselt esineb see seisund patsientidel, kelle neeruhaigus on lõppstaadiumis ja kes saavad dialüüsi, või selliste teadaolevate riskifaktoritega patsientidel, nagu C- või S-valgu vaegus, hüperfosfateemia, hüperkaltseemia või hüpoalbumineemia. Kaltsifülaktsia harvadest juhtudest on teatatud varfariini võtvatel patsientidel ka neeruhaiguse puudumisel. Kaltsifülaktsia diagnoosi korral tuleb alustada asjakohast ravi ja kaaluda varfariini ravi peatamist.

Sõltuvalt kohalikest või piirkondlikest ravisoovitustest ja erinevatest bioanalüüsi meetoditest võivad INR-i terapeutilised väärtused olla varieeruvad.

#### Abiained

Tabletid sisaldavad laktoosi (vt lõik 2). Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoos-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

#### **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

Varfariinil on kitsas terapeutiline vahemik ja kõigi samaaegsete ravimite kasutamisel on nõutav ettevaatus. Varfariini annuse spetsiifiliseks kohandamiseks ja ravi jälgimiseks tuleb lugeda iga samaaegselt kasutatava ravimpreparaadi ravimiteavet. Info puudumisel tuleb arvestada koostoimete võimalusega. Mis tahes uue ravi alustamisel tuleb kaaluda tugevdatud jälgimist, kui koostoime tugevuse osas esineb vähimaidki kahtlusi.

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 pärsvad nende aktiivsust, võivad suurendada varfariini kontsentratsiooni plasmas ning INR-i väärtust, suurendades võimalikku veritsusohu. Nende ravimite samaaegsel manustamisel on võimalik, et varfariini annuseid tuleb vähendada ning INR-i taset tuleb sagedamini kontrollida.

Teisalt ravimid, mis indutseerivad mainitud metaboolseid radasid, võivad vähendada varfariini kontsentratsiooni plasmas ning INR-i väärtust, mis võib viia toime nõrgenemiseni. Nende ravimite samaaegsel manustamisel on võimalik, et varfariini annuseid tuleb suurendada ning INR-i 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 inhibeeringid (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 kolestüramiin, mõjutavad varfariini imendumist ja enterohepaatilist retsirkulatsiooni. Epilepsia- ja tuberkuloosiravimid intensiivistavad ning amiodaroon ja metronidasool pärsvad 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 esmast hemostaasi (nagu atsetüülsalitsüülhape, klopidoogreel, tiklopidiin, dipüridamool, tirofibaan, otsese toimega suukaudsed antikoagulandid, nagu dabigatraan ja apiksabaan, ning enamik mittesteroidseid põletikuvastaseid aineid) võivad esile kutsuda farmakodünaamilise koostoime ja soodustada patsiendil tõsiste verejooksude teket. Sama toime esmasemale hemostaasile on ka suurtes annustes manustatud penitsilliinidel.

Anaboolsed steroidid, asapropasoon, erütromütsiin ja mõned tsefalosporiinid vähendavad otseselt K-vitamiinist sõltuvate hüübimisfaktorite sünteesi ja tugevdavad 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 tugevdab varfariini toimet. Ka toonikumides leiduv hiniin võib varfariini toimet tugevdada.

Proteaasi inhibiitorid (nt ritonaviir, lopinaviir) võivad muuta varfariini kontsentratsioone plasmas. Samaaegse ravi alustamisel on soovitatav sage INR-i jälgimine.

SNRI (nt venlafaksiin, duloksetiin) ja SSRI (nt fluoksetiin, sertraliin) antidepressandid võivad suurendada veritsuse riski samaaegsel kasutamisel varfariiniga.

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 tugevdada sulfonüüluurea rühma kuuluvate suukaudsete diabeediravimite toimet.

Järgmiste ravimite puhul on teatatud varfariini toimet muutvast mõjust (loetelu ei ole täielik):

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, klindamütsiin, doksütsükliin, erütromütsiin, gatifloksatsiin, grepafloksatsiin, isoniasiid, latamoksef, levofloksatsiin, metronidasool, moksifloksatsiin, nalidikhape, norfloksatsiin, ofloksatsiin, roksitromütsiin, sulfafurasool, sulfametisool, sulfametoksasool-trimetoprim, sulfafenasool, tetratsükliin

Seenevastased ained: asooli tüüpi seenevastased ained (nt flukonasool, itrakonasool, ketokonasool ja mikonasool (ka suukaudne geel))

Podagravimid: allopurinool, sulfiinpürasoon

Kasvajavastased ja immuunmoduleerivad ained: kapetsitabiin, tsüklofosfamiid, etoposiid, fluorouratsiil, flutamiid, ifosfamiid, leflunomiid, mesna, metotreksaat, sulofenuur, tamoksifeen, tegafur, EGFR inhibiitorid (nt gefitiniib), monoklonaalsed antikehad (nt trastuzumab)

Kardiovaskulaarsed ravimid: digoksiin, metolasoon, propranolool

Seedetrakti ravimid: tsimetidiin, protonpumba inhibiitorid (nt omeprasool)

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

Vitamiinid: vitamiin A, vitamiin E

Muud: karboksüüridiin, kloraalhüdraat, kodeiin, disulfiraam, etakrüühape, 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 ja kondroitiinsulfaat võivad suurendada INR-i väärtust varfariinraviga patsientidel.

Suukaudsete K-vitamiini antagonistide ja glükoosamiini samaaegsel kasutamisel on teatatud INR-i väärtuse suurenemisest. Suukaudseid K-vitamiini antagonistide kasutavaid patsiente tuleb seetõttu samaaegse glükoosamiinravi alustamise või lõpetamise ajal hoolikalt jälgida.

Toimet nõrgendavad:

Antibiootikumid: klocksatsilliin, diklocksatsilliin, 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, aprepitant, bosentaan, 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*) või danšen (*Salvia miltiorrhiza*, vähendab varfariini eliminatsiooni), või vähendada, näiteks žensenn (*Panax spp.*). Varfariini toimet võib vähendada ka liht-naistepuna (*Hypericum perforatum*) samaaegne kasutamine, seda varfariini metaboliseerivate ensüümide aktiveerimise teel naistepuna poolt. Seetõttu ei tohi naistepuna ürti sisaldavaid looduslikke ravimeid koos varfariiniga kasutada. Indutseeriv toime võib püsida kuni kaks nädalat pärast naistepuna ürdi kasutamise lõpetamist. Kui patsient juba võtab naistepuna ürte, tuleb kontrollida INR-i ja lõpetada naistepuna ürde võtmine. INR-i tuleb kontrollida korduvalt, sest see võib naistepuna ürde 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, oliiviõli, petersell, herner, pistaatsiapähklid, spirulina (sini-rohevetikas), spinatilehed, roheline sibul, sojaoad, sojaõli, teelehed (ent mitte tee), naerilehed, allikkress.

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

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

##### Rasedus

Varfariin läbib platsentaarbarjääri. Varfariin on vastunäidustatud raseduse esimesel trimestril teratogeensete toimete tõttu (loote varfariinisündroom ja KNS väärarengud), millest on teatatud ravimi kasutamisel raseduse alguses. Loote varfariinisündroomi korral esinevad nina hüpoplaasia, täpjas kondrodüsplaasia epifüüsid, jäsemete hüpoplaasia, nägemisnärvi atroofia, mikrotsefaalia, vaimne ja kasvupeetus, samuti katarakt, mis võib viia osalise või täieliku pimeduseni. Varfariini kasutamine on vastunäidustatud ka viimasel neljal rasedusnädalal, sest kumariini derivaate on seostatud ema ja loote verejooksu riski suurenemisega ning loote letaalsusega, eeskätt sünnituse ajal. Võimalusel tuleb hoiduda varfariini kasutamisest kogu raseduse kestel.

Erandolukordades võib ravi kaaluda arst-spetsialist.

##### Imetamine

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



#### 4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Varfariin ei mõjuta autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet.

#### 4.8 Kõrvaltoimed

Väga sage ( $\geq 1/10$ )

Sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ )

Aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ )

Harv ( $\geq 1/10\ 000$  kuni  $< 1/1000$ )

Väga harv ( $< 1/10\ 000$ )

Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv	Teadmata
Vaskulaarsed häired		veritsus		kumariin- nekroos, lillade varvaste sündroom	vaskuliit	
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired					trahhea kaltsifikatsioon	
Seedetrakti häired		iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus				
Maksa ja sapiteede häired					pöörduv maksaensüümide aktiivsuse suurenemine, kolestaatiline hepatiit	
Naha ja nahaaluskoe kahjustused					pöörduv alopeetsia, lööve	kaltsifülaksia
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired					priapism	
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid					allergilised reaktsioonid (avalduvad tavaliselt nahalööbena)	
Uuringud					kolesterooliembolism	

Varfariinravi sagedamini teatatud (1...10%) kõrvaltoimeteks on verejooksu tüsistused. Verejooksude koguarv on umbes 8% aastas, mis hõlmab kergeid veritsusi (6% aastas), raskeid verejookse (1% aastas) ja letaalseid verejookse (0,25% aastas). Kõige sagedasemaks intrakraniaalse verejooksu tekke riskifaktoriks on ravimata või ravile allumatu hüpertensioon. Verejooksu oht suureneb, kui INR ületab oluliselt eesmärgilisi väärtusi. Kui verejooks tekib eesmärgiliste INR-i väärtuste juures, on tavaliselt tegemist mingi kaasneva haigusseisundiga, mis tuleks püüda kindlaks teha.

Kumariinnefroos 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% kumariinnefroosiga 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 päriilik defitsiit võib soodustada kumariinne kroosi teket. Seetõttu tuleb nimetatud patsientidel varfariinravi alustada koos hepariini manustamisega ja varfariini väiksemate algannustega. Kui haigel tekib kumariinne kroos, tuleb varfariini kasutamine 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 katkestama ja nahakahjustused paranevad tavaliselt aegamööda iseenesest.

Polümorfsete ensüümide CYP2C9 ja VKOR geneetiliste variatsioonidega, mis põhjustavad suurenenud tundlikkust varfariini suhtes, isikutel (vt lõigud 4.2, 4.4, 5.1 ja 5.2) esineb suurenenud risk varfariini ravist tulenevaks liigseks antikoagulaatiivseks toimeks, mis võib suurendada veritsuskomplikatsioonide riski. Vajalik on hoolikas hemoglobiini ja INR-i jälgimine.

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada [www.raviamet.ee](http://www.raviamet.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 aktiivsüsi manustamine, kuni see on asjakohane. Mitme päeva jooksul kontrollitakse korduvalt INR-i taset. Hüübimisanalüüsides 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 kontsentrati (protrombiini kompleksi kontsentrati), 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-i 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-i väärtust järgmisel päeval. Kohandage annust.
Kerge veritsus	Ärge andke varfariini 1...2 päeva. Võite manustada K-vitamiini nagu eespool kirjeldatud.
Tugev verejooks	INR-i väärtus tuleb kiiresti viia vahemikku 1,5...1,6.

	INR-i 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 ühik 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 kontsentratsiooniga. 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.

Marevan / Marevan forte sisaldab varfariinnaatriumi, mis on sünteetiline kumariini tüüpi antikoagulant. Varfariinnaatrium on täielikult lahustuv sool, mida saab manustada nii suukaudselt kui ka parenteraalselt.

Varfariini antikoagulatiivne 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.

On näidatud, et geneetilised erinevused vitamiin K epoksiidreduktaasi (*VKORC1*) geenis on olulised varfariini vajaliku annuse valikul, vt lõigud 4.2, 4.4, 4.8 ja 5.2.

Nende hüübimisvalkude poolväärtusaeg ulatub 4...7 tunnist (VII faktor) 50 tunnini (II faktor). See tähendab, et hüübimissüsteem tasakaalustub alles mõnepäevase ravi järel. Tromboosinnetust 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 normaalsest 5...10 korda suuremaid annuseid; üksikud patsiendid võivad aga vajada väga väikeseid annuseid.

### 5.2 Farmakokineetilised omadused

Varfariin 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 saavutav 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 ligikaudu 4...5 päevaga.

### Patsientide erirühmad

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

*CYP2C9 genotüüp:* (S)-varfariin eritub peamiselt metabolismi kaudu, mida katalüüsib ensüüm CYP2C9. CYP2C9-1 esineb geneetiline polümorfism. Alleelid \*1, \*2 ja \*3 on kõige levinumad eurooplastest elanikkonna hulgas. Alleel \*1 tagab „normaalse“ ensüümi aktiivsuse. Alleelid \*2 ja \*3 põhjustavad vähendatud ensüümi aktiivsuse ja seega varfariini vähendatud kliirensi (ja suurenenud poolväärtusaja). Kõige märkimisväärsema kliirensi vähenemise saavutavad patsiendid, kellel on kaks \*3 alleeli. Eurooplaste hulgas esineb seda genotüüpi 0,5% elanikkonnast. Alleelide esinemissagedused ja genotüübi olulisus varfariini annuse valikul on näidatud allpool.

	Alleelide esinemissageduse suhtarvud etniliste gruppide kaupa		
	*1	*2	*3
Eurooplased	74,3%	14,3%	10,9%
Afroameeriklased	95,3%	0,0%	0,8%
Jaapanlased	98,4%	0,0%	1,6%

Genotüüp	Täheldatud vähenemine vajataval annusetasemel
*1/*1	0% (võrdlusväärtus)
*1/*2	20%
*1/*3	34%
*2/*2	36%
*2/*3	57%
*3/*3	78%

*Neerufunktsiooni kahjustus:* neerukliirens ei mõjuta ilmselt varfariini antikoagulaatiivset 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. Muus osas ei näita olemasolevad prekliinilised ohutusandmed täiendavat asjakohast teavet inimeste kohta.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

## **6.1. Abiainete loetelu**

Laktoosmonohüdraat  
Maisitärklis  
Želatiin  
Magneesiumstearaat  
Indigokarmiin (E132) (3 mg tabletid)  
Erütrosiin (E127) (5 mg tabletid).

## **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

## **6.3 Kõlblikkusaeg**

3 aastat.

## **6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida temperatuuril kuni 25°C. Hoida originaalpakendis. Hoida purk tihedalt suletuna ja välispakendis, valguse ja niiskuse eest kaitstult.

## **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

Valge plastikpurk (HDPE) koos niiskust imava aine kapsliga, suletud võltsimiskindla turvakorgiga (HDPE).

Pakendi suurus: 100 tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

## **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**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 04.10.1995

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 3.05.2011

## **10. TEKSTI LÄBIVATAMISE KUUPÄEV**

Oktoober 2020