

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

WARFARIN ORION 3 mg

WARFARIN ORION 5 mg

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

3 mg tableta: 1 tableta obsahuje 3 mg warfarínu sodného.

5 mg tableta: 1 tableta obsahuje 5 mg warfarínu sodného.

Pomocné látky so známym účinkom:

Každá tableta WARFARINU ORION 3 mg obsahuje monohydrát laktózy, čo zodpovedá 85,1 mg laktózy.

Každá tableta WARFARINU ORION 5 mg obsahuje monohydrát laktózy, čo zodpovedá 84,6 mg laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tablety.

WARFARIN ORION 3 mg: Bledomodrá (môže byť bodkovaná) plochá, neobalená tableta s poliacou ryhou a so skosenými hranami, s priemerom 7 mm, na jednej strane označená kódom ORN 17.

Tabletu možno rozdeliť na rovnaké dávky.

WARFARIN ORION 5 mg: Ružová (môže byť bodkovaná) plochá, neobalená tableta s poliacou ryhou a so skosenými hranami, s priemerom 7 mm, na jednej strane označená kódom ORN 18.

Tabletu možno rozdeliť na rovnaké dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

- Liečba a prevencia hlbokej žilovej trombózy a pľúcnej embolizácie
- Sekundárna prevencia infarktu myokardu a prevencia tromboembolických komplikácií (mozgová príhoda alebo systémová embolizácia) po infarkte myokardu
- Prevencia tromboembolických komplikácií u pacientov s fibriláciou predsiení, s ochorením srdcových chlopní alebo s náhradami srdcových chlopní.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Cieľová hodnota INR pri perorálnej antikoagulačnej liečbe:

Prevencia tromboembolických komplikácií u pacientov s náhradami srdcových chlopní: INR 2,5-3,5.

Ostatné indikácie: INR 2,0 - 3,0.

Dospelí:

Pacientom s priemernou telesnou hmotnosťou a jedincom s hodnotou INR pred liečbou pod 1,2 sa podáva počas troch po sebe nasledujúcich dní dávka 10 mg warfarínu denne. Ďalej dávkovanie pokračuje podľa nižšie uvedenej tabuľky na základe výsledku INR, ktorý sa kontroluje na štvrtý deň.

Ambulantným pacientom a tým, ktorí majú vrodený deficit proteínu C alebo S (pozri časti 4.4 a 4.8), sa odporúča podávať 3 po sebe nasledujúce dni úvodnú dávku 5 mg warfarínu (*). Ďalej dávkovanie pokračuje podľa nižšie uvedenej tabuľky na základe výsledku INR, ktorý sa kontroluje na štvrtý deň.

Starším pacientom, osobám s menšou telesnou konštrukciou, alebo s hodnotou INR pred liečbou vyššou ako 1,2 prípadne tým, ktorí majú ochorenie (časť 4.4) alebo liečbu (časť 4.5) ovplyvňujúcu účinnosť antikoagulačnej liečby, sa odporúča začať dávkou 5 mg warfarínu (*) počas dvoch po sebe nasledujúcich dní. Ďalej dávkovanie pokračuje podľa nižšie uvedenej tabuľky na základe výsledku INR, ktorý sa kontroluje na tretí deň.

Deň	INR	Dávka warfarínu (mg/deň)
1.	-	10 (5*)
2.	-	10 (5*)
3.	< 2,0 2,0 až 2,4 2,5 až 2,9 3,0 až 3,4 3,5 až 4,0 > 4,0	10 (5*) 5 3 2,5 1,5 jeden deň vynechať
4. – 6.	< 1,4 1,4 až 1,9 2,0 až 2,4 2,5 až 2,9 3,0 až 3,9 4,0 až 4,5 > 4,5	10 7,5 5 4,5 3 jeden deň vynechať, potom 1,5 dva dni vynechať, potom 1,5
7. -	1,1 až 1,4 1,5 až 1,9 2,0 až 3,0 3,1 až 4,5 > 4,5	<u>Týždňová dávka warfarínu</u> zvýšiť o 20 % zvýšiť o 10 % pokračovať v dávke znižiť o 10 % vynechať do INR < 4,5, pokračovať dávkou o 20 % nižšou

Merania INR sa vykonávajú denne až do dosiahnutia stabilnej cieľovej hodnoty, zvyčajne to trvá 5 až 6 dní od začiatku podávania. Intervaly vyšetrenia INR sa postupne každý týždeň predlžujú až po 4-týždňový interval merania. Ak pretrvávajú veľké výkyvy v hodnote INR, alebo ak má pacient ochorenie pečene, alebo ochorenie, ktoré ovplyvňuje vstrebávanie vitamínu K, musí byť interval medzi kontrolami kratší ako 4 týždne. Pridanie novej liečby alebo prerušenie starej liečby si vyžaduje častejšie stanovenie hodnôt INR. Počas dlhodobej liečby sa dávkovanie warfarínu upravuje na celkové množstvo podané za týždeň, ako je to vo vyššie uvedenej tabuľke. Ak je potrebné dávku upraviť, nasledujúce meranie INR sa má uskutočniť 1 alebo 2 týždne po vykonanej úprave. Potom sa interval môže znovu predĺžiť na 4-týždňový.

Pediatrická populácia:

Začiatok a sledovanie antikoagulačnej liečby realizuje detský lekár. Dávkovanie sa upravuje podľa nižšie uvedenej tabuľky.

I 1. deň	ak je východisková INR 1,0 až 1,3, je začiatočná dávka 0,2 mg/kg p.o.
II 2. až 4. začiatočný deň pri hodnote INR 1,1 až 1,3 1,4 až 1,9 2,0 až 3,0	<u>Úprava</u> Zopakovať začiatočnú dávku 50 % začiatočnej dávky 50 % začiatočnej dávky

3,1 až 3,5 > 3,5	25 % začiatkovej dávky zastaviť až do poklesu INR < 3,5, potom podať dávku o 50 % nižšiu ako predchádzajúca dávka
III Udržiavacia dávka pri hodnote INR 1,1 až 1,4 1,5 až 1,9 2,0 až 3,0 3,1 až 3,5 > 3,5	<u>Týždňová dávka warfarínu</u> zvýšiť o 20 % dávky zvýšiť o 10 % dávky nemeniť dávkovanie znižovať o 10 % dávky zastaviť až do poklesu INR < 3,5, potom podať dávku o 20 % nižšiu ako predchádzajúca dávka

Elektívny chirurgický výkon

Pre-, peri- a postoperačná antikoagulačná liečba sa môže uskutočniť nasledovným spôsobom (ak je potrebné okamžité zastavenie antikoagulačného účinku, pozri časť 4.9).

Týždeň pred plánovanou operáciou sa stanoví hodnota INR.

1 až 5 dní pred výkonom prerušte podávanie warfarínu. Ak má pacient vysoké riziko vzniku trombózy, ako prevencia sa subkutánne podá nízkomolekulárny heparín.

Čas prerušenia podávania warfarínu závisí od hodnoty INR. Podávanie warfarínu ukončíte:

- ak je INR > 4,0, podávanie sa preruší 5 dní pred operáciou
- ak je INR = 3,0 až 4,0, podávanie sa preruší 3 dni pred operáciou
- ak je INR = 2,0 až 3,0, podávanie sa preruší 2 dni pred operáciou.

Večer pred operáciou sa znovu skontroluje INR a ak je hodnota > 1,8, podá sa p.o. alebo intravenózne 0,5 až 1 mg vitamínu K.

V deň operácie sa priebežne zvažuje potreba podania infúzie nefrakcionovaného heparínu alebo preventívne podanie nízkomolekulárneho heparínu.

Pokračuje sa subkutánnym podávaním nízkomolekulárneho heparínu 5 až 7 dní po operácii spolu s obnovením liečby warfarínom.

Bežná udržiavacia dávka warfarínu sa podá večer v deň malého výkonu a po väčšej operácii v deň, keď pacient začne prijímať potravu *per os*.

Starší pacienti: U starších pacientov sa vyžadujú nižšie dávky ako u mladších dospelých. Farmakokinetika warfarínu nie je ovplyvnená vekom. Znížená dávka sa vyžaduje z dôvodu farmakodynamických zmien.

Porucha funkcie obličiek: Pacienti s poruchou funkcie obličiek si v závislosti od komorbidít môžu vyžadovať nižšiu alebo vyššiu dávku warfarínu (pozri časti 4.4 a 5.2).

Porucha funkcie pečene: Pacienti s poruchou funkcie pečene môžu potrebovať nižšiu dávku warfarínu. Porucha funkcie pečene môže zlepšiť účinok warfarínu prostredníctvom inhibovanej syntézy koagulačných faktorov a znížením metabolizmu warfarínu (pozri časti 4.3 a 4.4).

4.3 Kontraindikácie

- Gravidita (pozri tiež časť 4.6)
- Hemoragická diatéza (von Willebrandova choroba, hemofília, trombocytopenia, poruchy funkcie krvných doštičiek)
- Ťažká porucha funkcie pečene a cirhóza pečene
- Neliečená alebo nekontrolovaná hypertenzia
- Nedávno prekonané intrakraniálne krvácanie, alebo predispozícia k nemu, ako sú aneurizmy mozgových artérií

- Poruchy rovnováhy
- Operácie CNS alebo očí
- Predispozícia ku krvácaniu do tráviaceho (GIT) a uropoetického traktu, napríklad krvácanie do GIT v anamnéze, divertikulóza, alebo malignity
- Infekčná endokarditída (pozri tiež časť 4.4), alebo perikardiálny výpotok
- Demencie, psychózy, alkoholizmus a iné stavy s nízkou compliance, kedy sa nedá zaručiť bezpečnosť antikoagulačnej liečby
- Precitlivosť na warfarín alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Ak je potrebný rýchly nástup antikoagulačného účinku, liečba sa musí začať najprv podávaním heparínu. Potom liečba pokračuje súčasnou aplikáciou heparínu a iniciálnej dávky warfarínu počas 5 až 7 dní, kým sa dosiahne cieľová hodnota INR (pozri časť 4.2), ktorá sa udrží aspoň dva dni.

Interakcie

Ak sa warfarín používa súbežne s inými liekmi, rastlinnými liekmi alebo doplnkami výživy, existuje veľké riziko interakcií. Preto, ak sa počas liečby warfarínom začne liečba inými liečivami alebo sa liečba inými liečivami ukončí, odporúča sa intenzívnejšie sledovanie terapeutickej odpovede na warfarín (pozri časť 4.5).

Genetické odchýlky

Pri genetických odchýlkach súvisiacich s alelami CYP2C9 a VKORC1 sú známe odlišné odpovede na liečbu a požiadavky na dávkovanie warfarínu. Môžu sa veľmi líšiť medzi jedincami a etnickými skupinami. V závislosti od genotypu pacienta sa môže vyžadovať úprava dávky. Pacienti, ktorí sú klasifikovaní ako slabí metabolizéry CYP2C9 potrebujú obvykle nižšie začiatkové a udržiavacie dávky (pozri časť 5.2).

Rezistencia

Rezistencia na liečbu warfarínom je veľmi zriedkavý jav. Sú o ňom publikované len jednotlivé kazuistiky. U týchto pacientov je na dosiahnutie terapeutickej odpovede potrebné podať 5 až 20-násobne vyššiu dávku warfarínu. Ak je reakcia pacienta na liečbu warfarínom nedostatočná, majú sa overiť iné pravdepodobnejšie príčiny: nedostatočná compliance pacienta, interakcie s inými liekmi alebo s potravou a aj chyby laboratória.

Kumarínová nekróza

Aby sa zabránilo vzniku kumarínovej nekrózy (pozri časť 4.8), pacienti s vrodeným deficitom proteínu C alebo S sa musia najprv liečiť heparín. Súčasne podávaná začiatková dávka warfarínu nesmie prekročiť 5 mg. Liečba heparínom musí pokračovať aspoň 5 až 7 dní, ako sa uvádza v predchádzajúcom odseku.

Starší pacienti

Mimoriadna pozornosť sa musí venovať liečbe starších pacientov. Treba sa presvedčiť o compliance pacienta a o jeho schopnosti dôsledne dodržiavať dávkovanie. U starších pacientov sa spomaľuje metabolizmus warfarínu v pečeni, ako aj syntéza koagulačných faktorov. To môže mať za následok zosilnenie účinku warfarínu. Liečba sa musí začať opatrne (pozri časť 4.2).

Chirurgické zákroky

Pri chirurgických výkonoch je potrebná opatrnosť a INR sa má upraviť na úroveň vhodnú pre výkon.

Výživa

Radikálnym zmenám v diétnych návykoch sa má vyvarovať, pretože množstvo vitamínu K v potrave môže ovplyvniť liečbu warfarínom. Stav, ktorý môže ovplyvniť liečbu sú prechod na vegetariánsku diétu, extrémne držanie diéty, depresia, vracanie, hnačka, steatorea alebo malabsorpcia z iných dôvodov.

Krvácanie

Ak sa počas liečby warfarínom vyskytne krvácanie, bez ohľadu na súčasnú hladinu INR, sa majú vyšetriť lokálne príčiny. Krvácanie do gastrointestinálneho traktu môže byť dôsledkom vredu alebo nádoru a krvácanie do urogenitálneho traktu môže byť dôsledkom nádoru alebo infekcie.

Špecifické stavy

Účinok warfarínu môže zosilniť hypertyreóza, horúčka alebo dekompenzovaná srdcová nedostatočnosť. Hypotyreóza môže účinok warfarínu oslabovať. Pri stredne ťažkej nedostatočnosti pečňových funkcií sa účinok warfarínu zvyšuje. Pri renálnej insuficiencii a nefrotickom syndróme sa zvyšuje frakcia neviazaného warfarínu v plazme, čo v závislosti od komorbidity pacienta môže viesť k zosilneniu alebo oslabeniu účinku warfarínu. Vo všetkých takýchto situáciách sa musí starostlivo sledovať klinický stav pacienta a hodnoty INR.

Nefropatia súvisiaca s antikoagulanciami

U pacientov so zmenenou glomerulárnou integritou alebo s anamnézou ochorenia obličiek sa môže vyskytnúť akútne poškodenie obličiek, pravdepodobne v súvislosti s epizódami nadmernej antikoagulácie a hematúrie. Niekoľko prípadov bolo hlásených u pacientov bez predchádzajúceho ochorenia obličiek. U pacientov so supratherapeutickou hodnotou INR a hematúriou (vrátane mikroskopickej) sa odporúča dôkladné sledovanie vrátane hodnotenia funkcie obličiek.

Kalcifylaxia

Kalcifylaxia je zriedkavý syndróm kalcifikácie ciev s kožnou nekrózou, s ktorým sa spája vysoká mortalita. Ochorenie sa pozoruje najmä u pacientov v poslednom štádiu ochorenia obličiek na dialýze alebo u pacientov so známymi rizikovými faktormi, ako je nedostatok proteínu C alebo S, hyperfosfatémia, hyperkalcémia alebo hypoalbuminémia. Zriedkavé prípady kalcifylaxie boli hlásené v prípade pacientov, ktorí dostávali warfarín, a to aj keď nemali ochorenie obličiek. Po diagnostikovaní kalcifylaxie sa má začať s vhodnou liečbou a má sa zvážiť zastavenie liečby warfarínom.

Pomocné látky

Tablety obsahujú laktózu (ako monohydrát), pozri časť 2.2. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkového deficitu laktázy alebo glukózo-galaktózovej malabsorpcie nesmú užívať tento liek.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol (23 mg) sodíka v jednej dávke, t.j. v podstate „neobsahuje sodík“.

4.5 Liekové a iné interakcie

Warfarín má úzky terapeutický rozsah a pri súbežnej terapii je potrebná opatrnosť. Špecifické informácie o úprave dávky warfarínu a terapeutickom monitorovaní sa majú zhodovať s informáciami o jednotlivých liekoch pre akúkoľvek novú súbežnú liečbu. Ak informácie nie sú k dispozícii, má sa zvážiť možnosť interakcie. Pri začatí akejkoľvek novej liečby sa má zvážiť intenzívnejšie monitorovanie ak existujú akékoľvek pochybnosti o rozsahu interakcie.

Warfarín je zmes enantiomérov. R-warfarín sa primárne metabolizuje prostredníctvom CYP1A2 a CYP3A4, S-warfarín sa primárne metabolizuje prostredníctvom CYP2C9.

Liečivá, ktoré súťažajú ako substráty na týchto cytochrómoch alebo inhibujú ich aktivitu, môžu zvýšiť plazmatické koncentrácie warfarínu a INR, a potenciálne zvyšovať riziko krvácania. Ak sa tieto liečivá podávajú súbežne, môže byť potrebné znížiť dávkovanie warfarínu a zvýšiť sledovanie jeho hladiny.

Naopak, liečivá, ktoré indukujú tieto metabolické dráhy, môžu znížiť koncentrácie warfarínu v plazme a INR, čo potenciálne vedie k zníženej účinnosti. Ak sa tieto liečivá podávajú súbežne, môže byť potrebné zvýšiť dávkovanie warfarínu a zvýšiť sledovanie jeho hladiny.

Nasledovná tabuľka poskytuje určité pokyny o očakávanom účinku iných liekov na warfarín.

Interagujúce liečivo	Účinok na začiatku	Účinok pri ukončení liečby*
Induktory CYP1A2, CYP2C9 alebo CYP3A4	Znížené plazmatické koncentrácie warfarínu s rizikom poddávkovania pri liečbe.	Zvýšené plazmatické koncentrácie warfarínu s rizikom predávkovania pri liečbe.
Inhibítory (substráty) CYP1A2, CYP2C9 alebo CYP3A4	Zvýšené plazmatické koncentrácie warfarínu s rizikom predávkovania pri liečbe.	Znížené plazmatické koncentrácie warfarínu s rizikom poddávkovania pri liečbe.

*U substancií, ktoré pôsobia ako induktory môže účinok pretrvávajúť niekoľko týždňov po ukončení liečby.

Niektoré lieky môžu ovplyvniť vstrebávanie alebo entero-hepatálny obeh warfarínu, napr. cholestyramín. Môže sa prejaviť indukcia (napr. antiepileptikami alebo tuberkulostatikami) alebo inhibícia (napr. amiodarónom alebo metronidazolom) metabolizmu warfarínu v pečeni. Je potrebné zohľadniť aj prerušenie indukcie alebo inhibície. Warfarín možno vytesniť z väzby na plazmatické bielkoviny, čo zvyšuje jeho neviazanú frakciu, a v prípade, že pacient nemá zlyhanie pečene, dochádza k zvýšeniu metabolizmu a vylučovaniu warfarínu, čo má za následok oslabenie účinku.

Lieky, ktoré ovplyvňujú krvné doštičky a primárnu hemostázu (napr. kyselina acetylsalicylová, klopidogrel, tiklopidín, dipyridamol, tirofiban, priamo pôsobiace perorálne antikoagulanty ako dabigatran a apixaban a väčšina nesteroidných protizápalových liečiv) môžu viesť k vzniku farmakodynamických interakcií a pacienta urobiť náchylným na závažné krvácajúce komplikácie. Rovnaký účinok na primárnu hemostázu majú aj penicilíny vo vysokých dávkach.

Anabolické steroidy, azapropazón, erytromycín a niektoré cefalosporíny oslabujú priamo syntézu koagulačných faktorov, závislú od vitamínu K, čím účinok warfarínu zosilňujú. Nadmerný príjem potravy bohatej na vitamín K oslabuje účinok warfarínu. Znížené vstrebávanie vitamínu K napr. pri hnačke môže účinok liečby zosilniť. Pacienti, ktorí majú nedostatočný prísun vitamínu K potravou, sú závislí od tvorby vitamínu K₂ bakteriálnou črevnou flórou. U týchto pacientov sa môže pôsobením viacerých antibiotík syntéza vitamínu K₂ znížiť, čo následne zvyšuje účinok warfarínu.

Inhibítory proteázy (napr. ritonavir, lopinavir) môžu meniť plazmatické koncentrácie warfarínu. Pri súbežnej liečbe sa odporúča časté monitorovanie INR.

SNRI (napríklad venlafaxín, duloxetín) a SSRI (napr. fluoxetín, sertralín) antidepresíva môžu zvýšiť riziko krvácania pri súbežnom používaní s warfarínom.

Nadmerná konzumácia alkoholu so súčasným zlyhaním pečene potenciálne zvyšuje účinok warfarínu. Účinok warfarínu môže zvyšovať aj chinín v toniku.

Brusnicový džús a ďalšie výrobky z brusníc môžu zvyšovať účinok warfarínu, a preto je potrebné sa súbežnému užívaniu vyvarovať.

Ak pacient počas liečby warfarínom dočasne potrebuje analgetikum, odporúča sa podať paracetamol alebo opioidy.

Warfarín môže zosilniť účinok perorálnych antidiabetík s obsahom sulfonylmočoviny.

Pri nasledovných liekoch sa hlásila zmena účinku warfarínu (zoznam nie je úplný):

Zosilnený účinok:

Všetky nesteroidové protizápalové liečivá (NSAID) a antikoagulanciá

Analgetiká: dextropropoxyfén, paracetamol (interakcia sa prejaví po 1 až 2 týždňoch súbežného užívania), tramadol

Antiarytmiká: amiodarón, propafenón, chinidín

Antibiotiká: amoxicilín, azitromycín, cefalexín, cefamandol, cefmenoxím, cefmetazol, cefoperazon, cefuroxim, chloramfenikol, ciprofloxacín, klaritromycín, klindamycín, doxycyklín, erytromycín, gatifloxacín, grepafloxacín, isoniazid, latamoxef, levofloxacín, metronidazol, moxifloxacín, kyselina nalidixová, norfloxacín, ofloxacín, roxitromycín, sulfafurazol, sulfametizol, sulfametoxazol-trimetoprim, sulfafenazol, tetracyklín

Antimykotiká: azolové antimykotiká (napr. flukonazol, itrakonazol, ketokonazol a mikonazol (aj perorálny gél))

Liečivá na dnu: alopurinol, sulfinpyrazón

Antineoplastiká a imunomodulačné liečivá: kapecitabín, cyklofosamid, etoposid, fluorouracil, flutamid, ifosfamid, leflunomid, mesna, metotrexát, sulfofenur, tamoxifén, tegafur, EGFR inhibítory (napr. gefitinib), monoklonálne protilátky (napr. trastuzumab).

Kardiovaskulárne liečivá: digoxín, metolazon, propranolol

Gastrointestinálne liečivá: cimetidín, inhibítory protónovej pumpy (napr. omeprazol)

Liečivá regulujúce hladinu lipidov: bezafibrát, klofibrát, fenofibrát, fluvastatin, gemfibrozil, lovastatin, simvastatin

Vitamíny: vitamín A, vitamín E

Iné: karboxyuridín, chloralhydrát, kodeín, disulfiram, kyselina etakrynová, fluvoxamín, vakcíny proti chrípke, interferón alfa a beta, fenytoín, proguanil, chinín, (anabolické a androgénne) steroidné hormóny, hormóny štítnej žľazy, troglitazón, kyselina valproová, zafirlukast.

Sú hlásenia, ktoré poukazujú na to, že noskapín ako aj glukozamín s chondroitínsulfátom alebo bez neho môžu zvyšovať INR u pacientov s warfarínom.

K dispozícii sú obmedzené údaje o možných liekových interakciách s glukozamínom, pri použití perorálnych antagonistov vitamínu K však bolo hlásené zvýšenie parametra INR. Pacientov liečených perorálnymi antagonistami vitamínu K je preto potrebné pozorne sledovať v čase začatia alebo ukončenia liečby glukozamínom.

Zoslabený účinok:

Antibiotiká: kloxacilín, dikloxacilín, flukloxacilín, nafcilín, rifampicín

Antiepileptiká: karbamazepín, fenobarbital, primidón

Antineoplastiká a imunomodulačné liečivá: azatioprin, cyklosporín, merkaptopurín, mitotan

Anxiolytické sedatíva, hypnotiká a antipsychotiká: barbituráty, chlórdiazepoxid

Diuretiká: chlortalidón, spironolaktón

Iné: aminoglutetimid, kolestyramín, dizopyramid, griseofulvin, mesalazín, nevirapín, trazodón, aprepitant, bosentan, vitamín C.

Rastlinné lieky môžu účinok warfarínu buď zosilniť, napr. ginko (*Ginkgo biloba*), cesnak (*Allium sativum*), dong quai (*Angelica sinensis* obsahuje kumarín), papája (*Carica papaya*) alebo čínska šalvia (*Salvia miltiorrhiza*, znižuje elimináciu warfarínu) alebo oslabiť, napr. ženšen (*Panax spp.*). Účinok warfarínu sa môže oslabiť súčasným užívaním rastlinného prípravku s obsahom ľubovníka bodkovaného (*Hypericum perforatum*). Je to následkom indukcie enzýmov metabolizujúcich liečivá prostredníctvom ľubovníka bodkovaného. Preto sa rastlinné prípravky s obsahom ľubovníka bodkovaného nesmú kombinovať s warfarínom. Vplyv na indukciu enzýmov môže pretrvávajúť až 2 týždne po ukončení liečby ľubovníkom bodkovaným. Ak už pacient užíva ľubovník bodkovaný, je potrebné skontrolovať hodnotu INR a podávanie ľubovníka bodkovaného ukončiť. Dôkladne sledujte INR, pretože po ukončení liečby ľubovníkom bodkovaným môže jeho hodnota stúpnuť. Dávka warfarínu sa môže podľa potreby upraviť.

Doplňky výživy sa majú počas liečby warfarínom užívať s opatnosťou.

Príjem potravy s obsahom vitamínu K musí byť počas liečby warfarínom čo najkonštantnejší. Najbohatšie na vitamín K sú zelená a listová zelenina, ako sú listy amarantu, avokádo, brokolica, ružičkový kel, kapusta, kanolový olej, čajové listy, pažitka, koriander, uhorková šupka (ale nie uhorky bez šupky), endívia, kučeravý kel, kivi, hlávkový šalát, listy mäty, horčicové semená, olivový olej, petržlen, hrach, pistácie, červené morské riasy, špenát, jarná cibuľka, sója, sójový olej, čajové lístky (ale nie čaj), listy zeleru alebo žerucha potočná.

Fajčenie môže zvýšiť klírens warfarínu a u fajčiarov môžu byť potrebné trochu vyššie dávky ako u nefajčiarov. Na druhej strane, ukončenie fajčenia môže účinky warfarínu zosilniť. Preto je u chronických fajčiarov, ktorí ukončili fajčenie, nevyhnutné dôsledne sledovať INR.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Warfarín prestupuje placentárnou bariérou. Warfarín je kontraindikovaný v prvom trimestri, pretože sa hlásili teratogénne účinky (fetálny warfarínový syndróm a malformácie CNS) pri používaní počas raného štádia gravidity. Fetálny warfarínový syndróm je charakterizovaný hypopláziou nosa, bodkovaním v epifyzálnych štrbinách, hypopláziou končatín, atrofiou zraku, mikrocefáliou, mentálnou a rastovou retardáciou ako aj šedým zákalom, ktorý môže viesť k úplnej alebo čiastočnej slepote. Používanie warfarínu je tiež kontraindikované počas posledných štyroch týždňov gravidity, pretože kumarínové deriváty sa spájajú so zvýšeným rizikom krvácania matky a dieťaťa a úmrtím plodu, najmä počas pôrodu. Ak je to možné, warfarínu sa treba vyvarovať počas celého obdobia gravidity.

Za osobitných okolností môže o liečbe rozhodnúť lekár špecialista.

Dojčenie

Warfarín neprestupuje do materského mlieka. Počas liečby warfarínom možno v dojčení pokračovať.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Warfarín nemá žiaden vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Poruchy ciev	časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	krvácanie
	zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$)	kumarínová nekróza, syndróm purpurových prstov
	veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$)	vaskulitída
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$)	kalcifikáty v trachei
Poruchy gastrointestinálneho traktu	časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	nauzea, vracanie, hnačka
Poruchy pečene a žlčových ciest	veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$)	reverzibilné zvýšenie pečeňových enzýmov, cholestatická hepatitída
Poruchy kože a podkožného tkaniva	veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$)	reverzibilná alopecia, vyrážka
	neznáme	kalcifylaxia
Poruchy obličiek a močových ciest	neznáme	Nefropatia súvisiaca s antikoagulantami (pozri časť 4.4)
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$)	priapizmus
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$)	alergické reakcie (väčšinou kožná vyrážka)
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$)	cholesterolová embólia

Často hlásené nežiaduce účinky ($\geq 1/100$ až $< 1/10$) liečby warfarínom sú komplikácie krvácania. Celkový výskyt krvácania je približne 8 % ročne pre celkové krvácanie, ktoré pozostáva zo slabého krvácania (6 % za rok), silného krvácania (1 % za rok) a smrteľného (0,25 % za rok). Najčastejším rizikovým faktorom intrakraniálneho krvácania je neliečená a nekontrolovaná hypertenzia. Pravdepodobnosť vzniku krvácania sa zvyšuje so signifikantným vzostupom hodnoty INR nad cieľové rozmedzie. Ak krvácanie nastane pri hodnote INR v cieľovom rozmedzí, existuje zvyčajne ďalší komorbidný stav, ktorý je potrebné vyšetriť.

Zriedkavou ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$) komplikáciou liečby warfarínom je kumarínová nekróza. Spočiatku sa prejaví ako opuchnuté a stmavnuté kožné lézie, zvyčajne na dolných končatinách alebo v oblasti sedacích svalov, môže sa však objaviť aj inde. Neskôr dochádza k nekróze poškodeného miesta. Táto komplikácia sa vyskytuje v 90 % u žien. Lézie sa objavujú na 3. až 10. deň liečby warfarínom a na ich etiológii sa podieľa relatívny nedostatok antitrombotických proteínov C a S. Vrodený deficit týchto bielkovín vytvára predispozíciu k tomuto nežiaducemu účinku. Z tohto dôvodu sa u týchto pacientov musí začať liečba warfarínom spolu s heparínom a warfarín sa podáva v nízkych začiatkových dávkach. Ak sa vyskytnú komplikácie, liečba warfarínom sa musí ukončiť a liečba heparínom pokračuje dovtedy, kým sa lézie nezahoja alebo sa nevytvoria jazvy.

Syndróm purpurových prstov je ešte zriedkavejším nežiaducim účinkom liečby warfarínom. Zvyčajne sa vyskytuje u mužov, ktorí majú artériosklerózu. Predpokladá sa, že warfarín spôsobí hemorágie v aterosklerotických plátoch, čo má za následok mikroembolizáciu. Na palcoch nôh a na chodidlách sa vytvoria kožné lézie purpurovej farby, ktoré spôsobujú pálčivú bolesť. Liečba warfarínom sa musí prerušiť a kožné lézie zvyčajne pomaly vymiznú.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Údaje o toxicite si vzájomne odporujú. Potenciálne toxická dávka pre deti je 0,5 mg/kg. Najnižšia hlásená letálna dávka pre dospelých je 6-15 mg/kg.

Príznaky: Všetky príznaky sú dôsledkom poruchy koagulácie. Sú možné príznaky krvácania takmer z každého orgánu. Niekedy sú jediným nálezom patologické laboratórne údaje. V niektorých prípadoch sú príznaky malé krvácanie, ako je krvácanie zo slizníc, hematúria. Veľká otrava môže viesť napr. k

hemoptýze, hemateméze, meléne, petechiám, ekchymózam, intrakraniálnemu krvácaniu, hemoragickému šoku.

Liečba: Ak je odôvodnené môže sa použiť výplach žalúdka a aktívne uhlie. INR sa má sledovať opakovane počas niekoľkých dní. Na základe testov koagulácie a výskytu klinických príznakov sa môže podať 10 mg vitamínu K intravenózne 1-4 krát/deň (polovica dávky pre deti do veku 12 rokov). V prípade závažnej otravy sa podávajú vysoké dávky vitamínu K a v prípade závažného krvácania suplementácia koagulačných faktorov v forme plazme (najvhodnejšia čerstvo mrazená) alebo koncentrát koagulačných faktorov (koncentrát protrombínového komplexu) a možno podať kyselinu tranexamovú. Vždy je v prípade pochybností potrebná konzultácia lokálne s hematológom alebo toxikologickým centrom. Pacientom liečeným antikoagulačnou liečbou, u ktorých nie je žiaduci úplný zvrät stavu, sa podávajú iba koagulačné faktory (a nie vitamín K).

Polčas rozpadu warfarínu je 20-55 hodín. Predávkovanie si preto vyžaduje predĺžené sledovanie a liečbu vitamínom K. Tabuľka nižšie obsahuje opatrenia na liečbu predávkovania:

Klinický stav	Úprava dávky / iná liečba
Bez krvácania INR > 4	Počkajte 1 deň. Upravte dávku.
Bez krvácania INR > 6	Počkajte 1-2 dni. Upravte dávku. Rýchlo vykonajte novú kontrolu.
Bez krvácania INR > 8	Zvážte podanie vitamínu K. 1-2 mg s.c., i.v. alebo perorálne. Počkajte 2 dni. Kontrola na nasledujúci deň. Upravte dávku.
Slabé krvácanie	Ukončíte podávanie warfarínu na 1-2 dni. Možno podať vitamín K, podľa vyššie uvedeného.
Silné krvácanie	Rýchlo znížiť INR na 1,5-1,6. Odhaduje sa, že 10 ml/kg čerstvej mrazenej plazmy je vhodné na zníženie INR zo 7 na 4 alebo zo 4 na 2,2. Jedna jednotka koncentráту koagulačných faktorov zodpovedá 1 ml plazmy. Účinok je okamžitý, ale slabne po 6 hodinách. Ak možno účinok warfarínu vylúčiť, podáva sa súbežne s plazmou/koagulačnými faktormi 5-10 mg vitamínu K (i.v.). Nižšia dávka vitamínu K (2-5 mg) sa podá v prípade, ak sa očakáva pokračovanie liečby warfarínom. Účinok vitamínu K sa dostaví po 6-12 hodinách, maximálny účinok po 24 hodinách.
Intoxikácia/otrava	Ak je krvácanie, pozri vyššie. 10 mg vitamínu K 3 až 4-krát denne, pokiaľ nie je odhadnuté, že je účinok warfarínu eliminovaný. Liečba môže byť potrebná niekoľko dní.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: perorálne antikoagulancium, antagonist vitamínu K,
ATC kód: B01AA03.

Warfarin Orion obsahuje sodnú soľ warfarínu, ktorá je syntetickým antikoagulanciom kumarínového typu. Sodná soľ warfarínu je ľahko rozpustná soľ, a je odlišná od iných liekov v tejto skupine, pretože sa môže podávať perorálne aj parenterálne.

Warfarín vyvoláva antikoagulačný účinok kompetitívnou blokádou (vitamín K-epoxid reduktázy a vitamín K reduktázy) redukcie vitamínu K a jeho 2,3-epoxidu na vitamín KH₂. Vitamín KH₂ je potrebný na to, aby pre určité koagulačné proteíny závislé od vitamínu K (protrombín faktor VII, IX a X) bola umožnená kaboxylácia s gammaglutámovou kyselinou a tak sa stali aktívne v koagulačnom procese. V zodpovedajúcej miere sú ovplyvnené aj prirodzene sa vyskytujúce inhibítory koagulácie závislé od vitamínu K proteínu C a jeho kofaktor proteín S. Inhibícia konverzie vitamínu K prostredníctvom liečby liekom Warfarin Orion, vyvolá v pečeni tvorbu a vylučovanie čiastočne karboxylovaného a dekarboxylovaného koagulačného proteínu. Polčas koagulačných faktorov sa líši od 4-7 hodín pre faktor VII až do 50 hodín pre faktor II. To znamená, že systém dosiahne novú rovnováhu prvýkrát po niekoľkých dňoch. Účinná prevencia trombózy sa vo všeobecnosti dosahuje po piatich dňoch liečby a terapeutický účinok odznieva 4-5 dní po ukončení liečby. Antikoagulačný účinok Warfarinu Orion možno vyvážiť nižšou dávkou vitamínu K, zatiaľ čo vyššie dávky môžu viesť k rezistencii voči warfarínu, ktorá môže pretrvávať dlhšie ako jeden týždeň. Účinok Warfarinu Orion môžu ovplyvniť farmakodynamické aj farmakokinetické faktory, ako je absorpcia a metabolický klírens, napr. rovnaká dávka môže mať odlišné účinky u rôznych ľudí, u niekoľkých sa vyskytne rezistencia a pravdepodobne si budú vyžadovať 5 až 10-násobok normálnej dávky a významná časť pacientov bude potrebovať iba veľmi nízke dávky.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Warfarin Orion je racemická zmes (S)-warfarínu a (R)-warfarínu. (S)-warfarín má 2,5-krát silnejší antikoagulačný účinok ako R forma. Kinetika warfarínu nie je závislá od dávky.

Absorpcia

Warfarín sa absorbuje rýchle a úplne.

Distribúcia

Distribučný objem warfarínu je relatívne malý, so zdanlivým distribučným objemom 0,14 l/kg. Warfarín sa silno viaže na proteíny, pomer väzbovosti je 98-99 %.

Eliminácia

Warfarín sa takmer úplne eliminuje metabolizáciou na inaktívny metabolit. (R)-warfarín sa metabolizuje, okrem iných, prostredníctvom CYP1A2, CYP3A4 a karbonylreduktázou, zatiaľ čo (S)-warfarín sa metabolizuje takmer úplne prostredníctvom polymorfného enzýmu CYP2C9. Polymorfizmus CYP2C9, ktorý spôsobuje značné interindividuálne rozdiely v schopnosti metabolizovať (S)-warfarín, znamená, že rovnaká dávka môže spôsobiť veľké rozdiely v dosiahnutí koncentrácie (S)-warfarínu. Polčas (R)-warfarínu sa pohybuje medzi 37 a 89 hodinami, zatiaľ čo (S)-warfarínu medzi 21 a 43 hodinami. Štúdie rádioaktívne označeného warfarínu preukázali, že až 90 % perorálnej dávky je nájdené v moči, najmä vo forme metabolitov. Po ukončení liečby warfarínom sa hladiny protrombínu normalizujú za približne 4-5 dní.

Osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti: Obmedzené údaje ukazujú, že farmakokinetika warfarínu nie je závislá od veku (pozri časť 4.2).

Porucha funkcie obličiek: Nepredpokladá sa, že renálny klírens ovplyvní antikoagulačný účinok warfarínu. U pacientov s poruchou funkcie obličiek, preto nie je potrebné upravovať začiatočnú dávku (pozri časť 4.4).

Porucha funkcie pečene: Porucha funkcie pečene môže zvýšiť účinok warfarínu inhibíciou syntézy koagulačných faktorov a zníženým metabolizmom warfarínu.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Zistilo sa, že warfarín je v pokusoch na zvieratách teratogénny. V iných ohľadoch dostupné predklinické údaje bezpečnosti neodhalili žiadne ďalšie osobitné riziko pre ľudí.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

laktóza, monohydrát
kukuričný škrob
želatína
stearát horečnatý
indigokarmín (E 132) v 3 mg tablete
erytrozín (E 127) v 5 mg tablete

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote do 25 °C. Uchovávajúte v pôvodnom obale. Liekovku udržiavajte dôkladne uzatvorenú a vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom a vlhkosťou.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Biela plastová HDPE liekovka s kapsulou s vysušovadlom a bezpečnostným skrutkovacím HDPE viečkom, papierová škatuľka.

Balenie: 100 tabliet.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku má byť zlikvidovaný v súlade s miestnymi požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Orion Corporation
Orionintie 1
FI-02200 Espoo
Fínsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

WARFARIN ORION 3 mg: 16/0011/89-S
WARFARIN ORION 5 mg: 16/0209/18-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 06. marca 1989

Schválený text k rozhodnutiu o zmene, ev.č.: 2021/06849-ZME

Dátum posledného predĺženia registrácie: 23. októbra 2006

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Jún 2022