sp.zn. sukls188535/2019

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Warfarin Orion 3 mg tablety
Warfarin Orion 5 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

3 mg tableta: 1 tableta obsahuje warfarinum natricum 3 mg.
5 mg tableta: 1 tableta obsahuje warfarinum natricum 5 mg.

Pomocné látky se známým účinkem:
Každá tableta Warfarinu Orion 3 mg obsahuje monohydrát laktosy, který odpovídá 85,1 mg laktosy.
Každá tableta Warfarinu Orion 5mg obsahuje monohydrát laktosy, který odpovídá 84,6 mg laktosy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tablety.
Warfarin Orion 3 mg - světle modré ploché tablety s půlicí rýhou a symbolem ORN 17, které mohou být skvrnité. Tabletu lze rozdělit na stejné dávky.

Warfarin Orion 5 mg - světle růžové ploché tablety s půlicí rýhou a symbolem ORN 18, které mohou být skvrnité. Tabletu lze rozdělit na stejné dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

- Léčba a prevence hluboké žilní trombózy a plicní embolie.
- Sekundární prevence infarktu myokardu a prevence tromboembolických komplikací (iktus nebo systémová embolie) po infarktu myokardu.
- Prevence tromboembolických komplikací (iktus nebo systémová embolie) u pacientů s fibrilací síní, onemocněním srdečních chlopní nebo s náhradou srdečních chlopní.
- Léčba a prevence transitorních ischemických atak (TIA) a iktu.

4.2 Dávkování a způsob podání

<u>Cílové terapeutické rozmezí INR u perorálně aplikované antikoagulační léčby:</u>

Profylaxe tromboembolických komplikací u pacientů s náhradou srdeční chlopně: INR 2,5 - 3,5.
Ostatní indikace: INR 2,0-3,0.

<u>Dospělí:</u>

Hospitalizovaným pacientům s normální hmotností a se spontánními hodnotami INR pod 1,2 se podává 10 mg warfarinu během tří po sobě jdoucích dnů. V dávkování se pokračuje podle níže uvedené tabulky na základě hodnot INR naměřených čtvrtý den.

U propuštěných pacientů a u pacientů s dědičným nedostatkem proteinu C nebo proteinu S (viz bod 4.4 a 4.8), se doporučuje podávat zahajovací dávku 5 mg warfarinu (*) během tří po sobě jdoucích dnů. V dávkování se pokračuje podle níže uvedené tabulky na základě hodnot INR naměřených čtvrtý den.

U starších pacientů, pacientů malého vzrůstu, pacientů u nichž je spontánní INR nad 1,2 nebo pacientů, kteří mají nějaké onemocnění (viz bod 4.4) nebo užívají léky (viz bod 4.5) ovlivňují účinnost antikoagulační léčby, se doporučuje počáteční dávka 5 mg warfarinu (*) ve dvou po sobě jdoucích dnech. V dávkování se pokračuje podle níže uvedené tabulky na základě hodnot INR naměřených třetí den.

Den	INR	Dávka warfarinu v mg/den
1.	-	10 (5*)
2.	-	10 (5*)
3.	<2,0 2,0 až 2,4 2,5 až 2,9 3,0 až 3,4 >4,0	10 (5*) 5 3 2,5 vynechat jeden den
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 vynechat jeden den, poté 1,5 vynechat dva dny, poté 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>Týdenní dávka warfarinu</u> zvýšit o 20% zvýšit o 10% zachovat dávkování snížit dávku o 10% vynechat, až do INR<4,5, poté pokračovat dávkou sníženou o 20%

Měření INR se provádí denně, dokud není dosažena stabilní cílová hodnota, obvykle to trvá 5 až 6 dnů od zahájení léčby. Intervaly mezi jednotlivými měřeními INR se poté prodlužují z týdenních na cílovou 4-týdenní frekvenci měření. Jestliže se v hodnotách INR objeví velké výkyvy nebo pacient trpí jaterním nebo jiným onemocněním ovlivňujícím absorpci vitaminu K, interval mezi jednotlivými měřeními musí být kratší než 4 týdny. Zařazení nového léku nebo vysazení léku starého vyžaduje častější stanovení hodnoty INR. Při dlouhodobé terapii se týdenní dávka warfarinu upravuje podle výše uvedené tabulky. Je-li potřebné upravit dávkování, další měření INR se provádí za 1 až 2 týdny po úpravě dávky. Poté lze interval měření opět rozšířit na cílový, 4-týdenní.

<u>Děti:</u>

U dětí provádí stanovení počáteční dávky a další sledování antikoagulační léčby pediatr. Dávkování lze upravovat podle níže uvedené tabulky.

I Den 1.	Je-li základní hodnota INR 1,0 až 1,3 zaváděcí dávka = 0,2 mg/kg p.o.

II 2.-4. zaváděcí den, je-li hodnota INR: 1,1 až 1,3 1,4 až 1,9 2,0 až 3,0 3,1 až 3,5 >3,5	Postup Zopakovat zaváděcí dávku 50% zaváděcí dávky 50% zaváděcí dávky 25% zaváděcí dávky Zachovat dávkování, dokud nebude INR<3,5, poté znovu zahájit s dávkou o 50% nižší než byla předchozí dávka
III Udržovací dávka, je-li hodnota INR: 1,1 až 1,4 1,5 až 1,9 2,0 až 3,0 3,1 až 3,5 >3,5	Postup (týdenní dávka) Zvýšit dávku o 20% Zvýšit dávku o 10% Beze změny Snížit dávku o 10% Zachovat dávkování, dokud nebude INR<3,5, poté znovu zahájit s dávkou o 20% nižší než byla předchozí dávka

Elektivní chirurgie

Preoperační, perioperační a pooperační antikoagulační léčbu je možné provádět podle následujícího rozpisu (je-li potřeba urgentně zrušit účinek perorálních antikoagulancií, viz bod 4.9).

INR se stanovuje týden před plánovaným chirurgickým zákrokem.

Warfarin se vysazuje 1 až 5 dnů před chirurgickým zákrokem. U pacientů se zjištěným vysokým rizikem trombózy se jako profylaxe používá subkutánně aplikovaný nízkomolekulární heparin.

Délka přerušení léčby warfarinem závisí na hodnotě INR. Warfarin se vysazuje
- 5 dnů před chirurgickým zákrokem, je-li INR > 4,0
- 3 dny před chirurgickým zákrokem, je-li INR = 3,0 až 4,0
- 2 dny před chirurgickým zákrokem, je-li INR = 2,0 až 3,0.

INR se stanovuje večer před chirurgickým zákrokem a podává se 0,5 až 1 mg vitaminu K perorálně nebo intravenózně je-li hodnota INR > 1,8.

V den operace je třeba zvážit nutnost podání infuze nefrakcionovaného heparinu nebo profylakticky nízkomolekulárního heparinu.

Následujících 5 až 7 dnů po chirurgickém zákroku se pokračuje v subkutánní aplikaci nízkomolekulárního heparinu souběžně se znovu zavedením léčby warfarinem.

V podávání warfarinu se pokračuje běžnou udržovací dávkou večer po menším chirurgickém zákroku a ode dne, kdy je pacientovi poprvé aplikována parenterální výživa, po velkém chirurgickém zákroku.

Starší pacienti: U starších pacientů jsou potřeba nižší dávky než u pacientů mladších. Farmakokinetika warfarinu není ovlivněna věkem. Potřeba nižší dávky je způsobena farmakodynamickými změnami.

4.3 Kontraindikace

- Těhotenství (viz také bod 4.6)
- Krvácivé stavy (von Willebrandova nemoc, hemofilie, trombocytopenie a porucha funkce krevních destiček)
- Závažná jaterní insuficience nebo jaterní cirhóza
- Neléčená nebo nekontrolovaná hypertenze
- Nedávné nitrolební krvácení. Predispozice k nitrolebnímu krvácení, např. aneurysma cerebrálních artérií

- Sklon k častým kolapsům vlivem neurologických nebo jiných zdravotních stavů
- Operace centrálního nervového systému nebo operace oka
- Predispozice ke gastrointestinálnímu krvácení nebo ke krvácení do močových cest, např. dřívější komplikace ve formě gastrointestinálního krvácení, divertikulóza nebo malignity
- Infekční endokarditida (viz též bod 4.4) nebo krvácení do osrdečníku
- Demence, psychózy, alkoholismus a jiné situace, u nichž není možné uspokojivé dodržování léčby a není zajištěno bezpečně podávání antikoagulační léčby
- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Je-li zapotřebí rychlý antitrombotický účinek, nejdříve musí být zahájena léčba heparinem. Poté se pokračuje v léčbě heparinem, současně se zahájením léčby warfarinem, alespoň po dobu 5 až 7 dnů, dokud se minimálně po dva dny neustálí hodnota INR na cílové úrovni (viz bod 4.2).

Interakce
Existuje vysoké riziko interakcí při současném užívání s jinými léčivými přípravky, rostlinnými přípravky a doplňky stravy. Pokud se zahajuje nebo ukončuje souběžná léčba, je doporučeno intenzivní monitorování účinku warfarinu.

Rezistence
Rezistence vůči warfarinu je velmi vzácný jev, o kterém byly publikovány pouze kazuistiky. Tito pacienti potřebují k dosažení terapeutické odpovědi 5 až 20 násobné dávky warfarinu. Je-li odpověď pacienta na léčbu warfarinem slabá, musí být vyloučeny jiné více pravděpodobné příčiny: nedodržování léčby pacientem, interakce s jinými léky nebo potravou a laboratorní chyby.

Kumarinová nekróza
Aby se zamezilo kumarinové nekróze (viz bod 4.8), musí být pacienti s vrozeným nedostatkem antitrombotického proteinu C nebo S nejdříve léčeni heparinem. Souběžné zaváděcí dávky warfarinu nesmí překročit 5 mg. Léčba heparinem musí trvat 5 až 7 dnů, jak je popsáno v předcházejícím odstavci.

Starší pacienti
Při léčbě starších pacientů je nutná zvláštní opatrnost. Je nutné přesvědčit se o schopnosti pacienta dodržovat léčbu a přísná pravidla dávkování. U starších osob dochází ke zpomalení jaterního metabolismu warfarinu jakož i syntézy koagulačních faktorů, což může snadno vést k nadměrným účinkům warfarinu. Léčbu je třeba zahajovat opatrně (viz bod 4.2). Aby se zabránilo škodlivým interakcím, je třeba vzít v úvahu všechny souběžně podávané léky (viz bod 4.5).

Chirurgické zákroky
Při chirurgických zásazích je třeba veliké opatrnosti a je nutné upravit INR na hladinu vhodnou pro operaci.

Výživa
Při léčbě nesmí docházet k drastickým změnám ve stravovacích návycích, které by mohly změnit hladinu vitamínu K ve stravě a tak ovlivnit změnu účinku warfarinu. Tyto změny mohou zahrnovat přechod k vegetariánství, extrémní diety, depresi, zvracení, průjem, steatorheu a podvýživu z jiného důvodu.

Krvácení
Pokud se při léčbě warfarinem vyskytne krvácení, bez ohledu na hladinu INR, musí být vyšetřeny lokální příčiny. Krvácení z gastrointestinálního traktu může být způsobeno vředem nebo karcinomem, krvácení z urogenitálního traktu karcinomem nebo infekcí.

Zvláštní okolnosti

Hypertyreóza, horečka a nekompenzovaná srdeční insuficience mohou zesilovat účinek warfarinu. Při hypotyreóze může být účinek warfarinu snížen. Při mírné jaterní insuficienci je účinek warfarinu zvýšený. Při insuficienci ledvin a při nefrotickém syndromu dochází ke zvýšení volné frakce warfarinu v plazmě, což v závislosti na přidružených onemocněních pacienta vede buď ke zvýšení nebo ke snížení účinku warfarinu. Za těchto okolností je nutné pečlivě monitorovat klinický stav pacienta a hodnoty INR.

Kalcifylaxe
Kalcifylaxe je vzácný syndrom vaskulární kalcifikace s nekrózou kůže spojený s vysokou mortalitou. Toto onemocnění je pozorováno zejména u pacientů s onemocněním ledvin v konečném stadiu vyžadujícím dialýzu nebo u pacientů se známými rizikovými faktory, jako jsou nedostatek proteinů C nebo S, hyperfosfatemie, hyperkalcemie nebo hypoalbuminemie. U pacientů užívajících warfarin byly hlášeny vzácné případy kalcifylaxe, a to i když netrpěli onemocněním ledvin. V případě diagnostikování kalcifylaxe je třeba zahájit vhodnou léčbu a mělo by se zvážit přerušení léčby warfarinem.

Pomocné látky
Tento přípravek obsahuje monohydrát laktosy. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, úplným nedostatkem laktasy nebo malabsorpcí glukosy a galaktosy nemají tento přípravek užívat.

Tento přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v dávce, to znamená, že je prakticky bez sodíku.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Warfarin má úzké terapeutické rozmezí a při jakékoli souběžné léčbě je nutná opatrnost. Při každé nové kombinaci je třeba posoudit individuální informace přípravku se specifickými pokyny pro úpravu dávkování a monitorování účinku warfarinu. Pokud nejsou informace k dispozici, musí být brána v úvahu možná interakce. Zvýšené monitorování musí být uváženo při zahájení jakékoli nové terapie, u které není známa možná interakce.

Warfarin je směs enanciomérů. R-warfarin je primárně metabolizován CYP1A2 a CYP3A4, S-warfarin CYP2C9.

Léky, které kompetitují jako substráty na těchto cytochromech, nebo inhibují jejich aktivitu, mohou zvýšit plazmatické koncentrace warfarinu a INR, a potenciálně zvýšit riziko krvácení. Při současném užívání s těmito přípravky musí být dávkování warfarinu sníženo a monitorování jeho hladiny zvýšeno.

Naopak, léky, které indukují tyto metabolické cesty, mohou snížit koncentraci warfarinu v plazmě a INR, a tak snížit účinek warfarinu. Při současném užívání může být potřeba dávky warfarinu zvýšit a zvýšit monitorování jeho hladiny.

Následující tabulka zahrnuje některé pokyny k očekávanému účinku jiných léků při kombinaci s warfarinem

Interagující léčivo	**Účinek při zahájení**	**Účinek při ukončení***
Induktory CYP1A2, CYP2C9 a CYP3A4	Snížení plazmatických koncentrací warfarinu s rizikem sníženého účinku	Zvýšení plazmatických koncentrací warfarinu s rizikem zvýšeného účinku
Inhibitory (substráty) CYP1A2, CYP2C9 a CYP3A4	Zvýšení plazmatických koncentrací warfarinu s rizikem zvýšeného účinku	Snížení plazmatických koncentrací warfarinu s rizikem sníženého účinku

*U substancí působících jako induktory může účinek přetrvávat několik týdnů po vysazení.

Warfarin má interakce s mnoha jinými léky. Některé léky, např. kolestyramin mohou ovlivňovat absorpci nebo enterohepatickou recirkulaci warfarinu. Může docházet k indukci (např. antiepileptika nebo antituberkulotika) nebo k inhibici (např. amiodaron nebo metronidazol) jaterního metabolismu warfarinu. Dále je třeba počítat s přerušením indukce nebo inhibice. Warfarin může být vytěsněn z plazmatických vazeb na bílkoviny, což zvyšuje jeho volnou frakci, a pokud nedojde k jaternímu selhání pacienta, zrychlený metabolismus a eliminace warfarinu a vedou k snížení účinku.

Léky ovlivňující krevní destičky a primární hemostázi (např. kyselina acetylsalicylová, klopidogrel, tiklopidin, dipyridamol, tirofiban, přímá perorální antikoagolancia jako dabigatran a apixaban a většina nesteroidních protizánětlivých léků) mohou mít za následek farmakodynamickou interakci a způsobit u pacienta predispozici k těžkým krvácivým komplikacím. Penicilin ve velkých dávkách má stejný účinek na primární hemostázi.

Anabolické steroidy, azapropazon, erytromycin a některé cefalosporiny přímo redukují syntézu koagulačních faktorů závislou na vitaminu K a tím zesilují účinek warfarinu. Účinek warfarinu se snižuje také požíváním velkého množství potravin bohatých na vitamin K. Snížená absorpce vitaminu K, způsobená např. průjmem, může zesilovat účinek warfarinu. Pacienti s nepřiměřeným příjmem potravin s obsahem vitaminu K jsou závislí na vitaminu K_2 produkovaném střevními bakteriemi. U těchto pacientů může řada antibiotik redukovat syntézu vitaminu K_2 vedoucí k zvýšenému účinku warfarinu.

Inhibitory proteázy (např. ritonavir, lopinavir) mohou změnit plasmatické koncentrace warfarinu. Při zahájení souběžné léčby je doporučená častá kontrola INR.

Antidepresiva SNRI (např. venlafaxin, duloxetin) a SSRI (např. fluoxetin, sertralin) mohou zvýšit při souběžné léčbě s warfarinem riziko krvácení.

Nadměrná konzumace alkoholu při současném selhání funkce jater zesiluje účinek warfarinu.

Účinek warfarinu může potencovat i chinin, obsažený v toniku.

Brusinkový džus a jiné produkty s obsahem brusinek mohou potencovat účinek warfarinu a proto je třeba se vyhnout souběžnému použití.

Pokud je nutné poskytnout pacientovi, který se léčí warfarinem, dočasnou úlevu od bolesti, doporučuje se použít paracetamol nebo opiáty.

Warfarin může zesílit účinek perorálně podávaných antidiabetik ze skupiny derivátů sulfonylurey.

U následujících léčiv byly hlášeny změny účinku warfarinu (seznam není vyčerpávající):

<u>Zvýšený účinek:</u>
Veškerá nesteroidní protizánětlivá léčiva (NSAID) a antikoagulancia

Analgetika: dextropropoxyfen, paracetamol (účinek je patrný po 1 až 2 týdnech souběžného užívání), tramadol

Antiarytmika: amiodaron, propafenon, chinidin

Antibakteriální léky: amoxicilin, azitromycin, cefalexin, cefamandol, cefmenoxime, cefmetazol, cefoperazon, cefuroxim, chloramfenikol, ciprofloxacin, klarithromycin, klindamycin, doxycyklin, erythromycin, gatifloxacin, grepafloxacin, isoniazid, latamoxef, levofloxacin, metronidazol, moxifloxacin, kyselina nalidixová, norfloxacin, ofloxacin, roxithromycin, sulfafurazol, sulfametizol, sulfamethoxazol-trimetoprim, sulfafenazol, tetracyklin,

Antifungální léky: azolová léčiva (např. flukonazol, itrakonazol, ketokonazol a mikonazol (též ve formě perorálního gelu))

Léky na dnu: alopurinol, sulfinpyrazon

Antineoplastika a imunomodulační léky: kapecitabin, cyklofosfamid, etoposid, fluorouracil, flutamid, ifosfamid, leflunomid, mesna, methotrexát, sulfofenur, tamoxifen, tegafur, EGFR inhibitory (např. gefitinib), monoklonální protilátky (např. trastuzumab)

Kardiovaskulární léky: digoxin, metolazon, propranolol

Gastrointestinální léky: cimetidin, inhibitory protonové pumpy (např. omeprazol)

Léky regulující hladinu lipidů: bezafibrát, klofibrát, fenofibrát, fluvastatin, gemfibrozil, lovastatin, simvastatin

Vitaminy: vitamin A, vitamin E

Jiné: karboxyuridin, chloralhydrát, kodein, disulfiram, kyselina etakrynová, fluvoxamin, vakcíny proti chřipce, interferon alfa a beta, proguanil, chinin, (anabolické a androgenní) steroidní hormony, hormony štítné žlázy, troglitazon, kyselina valproová, zafirlukast, celecoxib, azapropazon, feprazon, indometacin, lepirudin, oxyfenbutazon, fenylbutazon, piroxikam, rofecoxib, sulindac, tolmentin

Jsou hlášení, která naznačují, že noskapin, stejně tak jako chondroitin sulfát mohou zvyšovat INR u pacientů s warfarinem.

U pacientů užívajících glukosamin a perorální antagonisty vitaminu K bylo zaznamenáno zvýšení hodnoty INR. Pacienti léčení perorálními antagonisty vitaminu K by proto při zahájení nebo ukončení léčby glukosaminem měli být bedlivě sledováni.

Snížený účinek:
Antibakteriální léky: kloxacilin, dikloxacilin, nafcillin, rifampicin

Antiepileptika: karbamazepin, fenobarbital, primidon

Antineoplastika a imunomodulační léky: azathioprin, cyklosporin, merkaptopurin, mitotan

Anxiolytická sedativa, hypnotika a antipsychotika: barbituráty, chlordiazepoxid

Diuretika: chlortalidon, spironolakton

Jiné: aminoglutethimid, disopyramid, griseofulvin, mesalazin, nevirapin, trazodon, aprepitant, bosentan, vitamin C.

Přípravky přírodní medicíny mohou buď potencovat účinek warfarinu, např. ginko (*Ginkgo biloba*), česnek (*Allium sativum*), andělika čínská (*Angelica sinensis* obsahuje kumariny), papája (*Carica papaya*) nebo šalvěj (*Salvia miltiorrhiza*, snižuje eliminaci warfarinu), nebo mohou účinek warfarinu snižovat, např. ženšen (*Panax spp*.). Účinek warfarinu může být snížen i při současném užívání rostlinných přípravků z třezalky tečkované (*Hypericum perforatum*). Je to kvůli indukci enzymů metabolizujících léky, způsobené třezalkou. Rostlinné přípravky obsahující třezalku tečkovanou se proto nesmí kombinovat s warfarinem. Indukční účinek může přetrvávat až po dobu 2 týdnů po ukončení léčby třezalkou tečkovanou. Pokud pacient již užívá třezalku tečkovanou, proveďte kontrolu INR a ukončete užívání třezalky. Důkladně monitorujte INR, jelikož po vysazení třezalky se může zvýšit. Dávka warfarinu může vyžadovat úpravu.

Doplňky stravy musí být při léčbě warfarinem užívány s opatrností.

Příjem vitaminu K obsažený v potravinách má být během léčby warfarinem maximálně vyrovnaný. Nejbohatším zdrojem vitaminu K je zelená a listová zelenina, jako jsou: amarantové listy, avokádo, brokolice, růžičková kapusta, zelí, řepkový olej, lístky čajotu, pažitka, koriandr, slupky okurek (avšak nikoliv loupané okurky), čekanka, kapusta, kiwi, hlávkový salát, mátové listy, nať hořčice, olivový olej, petržel, hrášek, pistácie, červené mořské řasy, špenát, jarní cibulka, sójové boby, sójový olej, čajové lístky (nikoliv však čaj), lístky vodnice (tuřín) nebo řeřicha.

Kouření může zvýšit clearance warfarinu a kuřáci mohou potřebovat v porovnání s nekuřáky mírně zvýšené dávky. Na druhou stranu, ukončení kouření může účinek warfarinu zesílit. Proto je nutné pečlivě monitorovat INR u chronických kuřáků, kteří přestávají kouřit.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství
Warfarin prochází placentou. Warfarin podávaný v průběhu těhotenství může způsobit warfarinovou embryopatii (nazální hypoplazie a chondrodysplasia punctata) je-li warfarin podáván během organogeneze (6 až 12 týden) a dokonce i po tomto období, může způsobit abnormality ve vývoji centrálního nervového systému. Warfarin může vyvolat fetální hemorhagii, která je závažná zejména v období kolem porodu a při porodu. Odhaduje se, že warfarinové embryopatie se vyskytují u 4 až 6% těhotenství, během nichž byl warfarin užíván, přičemž jejich pravděpodobnost se zvyšuje v případě užívání denních dávek vyšších než 5 mg. Warfarin je proto kontraindikován v průběhu 6. až 12. týdne těhotenství a ve druhé polovině třetího trimestru. Během ostatních fází těhotenství je nutné pečlivě zvážit riziko ohrožení plodu vlivem užívání warfarinu a porovnat jej s možným rizikem pro matku a plod, pokud by warfarin užíván nebyl.

Antitrombotickou léčbu během těhotenství je nutné plánovat individuálně pod dohledem klinického specialisty.

Kojení
Warfarin se nevylučuje do mateřského mléka. Kojení může pokračovat během léčby warfarinem.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Není relevantní.

4.8 Nežádoucí účinky

Cévní poruchy	časté 1-10%	krvácení
	vzácné 0,01-0,1%	kumarinová nekróza, syndrom purpurových prstů
	velmi vzácné<0,01%	vaskulitida
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	velmi vzácné<0,01%	tracheální kalcifikace
Gastrointestinální poruchy	časté 1-10%	nausea, zvracení, průjem
Poruchy jater a žlučových cest	velmi vzácné<0,01%	reverzibilní zvýšení hladin hepatického enzymu, cholestatická hepatitida
Poruchy kůže a podkožní tkáně	velmi vzácné<0,01%	reverzibilní alopecie, vyrážka
	není známo	kalcifylaxe
Poruchy reprodukčního systému, muži	velmi vzácné<0,01%	priapismus
Celkové a jinde nezařazené poruchy	velmi vzácné<0,01%	alergické reakce (obvykle se projevují kožní vyrážkou)

Často udávanými (1-10%) nežádoucími účinky léčby warfarinem jsou krvácivé komplikace. Celková frekvence výskytu krvácení je přibližně 8% ročně pro celkové krvácení, zahrnující drobné krvácení (6% ročně), silné krvácení (1% ročně) a smrtelné (0,25% ročně). Nejčastějšími rizikovými faktory intrakraniálního krvácení je neléčená nebo nekontrolovaná hypertenze. Pravděpodobnost krvácení se zvyšuje s výrazným růstem hodnoty INR nad cílové rozmezí. Vyskytne-li se u pacientů krvácení, i přesto, že hodnota INR je v terapeutickém rozmezí, existuje zpravidla další přidružený stav, který je nutné vyšetřit.

Kumarinová nekróza je vzácnou komplikací (<0,1%) léčby warfarinem. Zpočátku se projevuje otokem a ztmavlými kožními lézemi obvykle na dolních končetinách nebo na hýždích, mohou se však objevit i na jiných místech. Později dochází k nekróze lézí. 90% pacientů jsou ženy. Léze se objevují od 3. do 10. dne léčby warfarinem a jejich etiologie zahrnuje relativní nedostatek antitrombotických proteinů C a S. Vrozený nedostatek těchto proteinů může představovat predispoziční faktor pro vznik těchto komplikací. Z uvedených důvodů je u těchto pacientů nutné zahajovat léčbu warfarinem souběžně s heparinem při použití nízkých počátečních dávek warfarinu. Vyskytnou-li se komplikace, je nutné léčbu warfarinem přerušit a pokračovat v podávání heparinu, až do zahojení lezí nebo do vytvoření jizvy.

Syndrom purpurových prstů je ještě vzácnější komplikací při léčbě warfarinem. Pacienty jsou zpravidla muži, typicky mají arteriosklerotické onemocnění. Warfarin je považován za příčinu hemorrhagií do ateromatózních plátů vedoucí k mikroembolizaci. Mohou se vyskytnout symetrické purpurové léze na kůži prstů a chodidel a tyto léze jsou provázeny palčivou bolestí. Léčbu warfarinem je nutné přerušit, poté kožní léze zpravidla pomalu zmizí.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky
Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 48
100 41 Praha 10
Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

V případě mírného předávkování a při postupném předávkování zpravidla stačí vysadit léčbu warfarinem, dokud se INR nevrátí do cílového rozmezí. Užil-li pacient nadměrnou dávku, z důvodu rizika krvácení se nedoporučuje výplach žaludku. Aby se zamezilo absorpci a enterohepatické recirkulaci warfarinu, opakovaně se podává aktivované živočišné uhlí. Podává-li se aktivované živočišné uhlí, vitamin K se musí podat parenterálně (i.v.). V případě výskytu krvácivých komplikací je možné zvrátit účinek warfarinu podáním vitaminu K, koncentrátu koagulačního faktoru nebo čerstvé mražené plazmy. Je-li perorální antikoagulace indikována také do budoucna, je nutné vyhnout se velkým dávkám vitaminu K, překračujících 10 mg. V opačném bude pacient až po dobu dvou týdnů rezistentní vůči warfarinu.
Při léčbě předávkování je možné použít následující postupy:

V případě absence klinicky závažného krvácení	
Hodnoty INR	Doporučený postup
<5,0	Je-li INR v terapeutickém rozmezí, vysaďte příští dávku warfarinu a obnovte léčbu nižšími dávkami
5,0 – 9,0	Když je INR v terapeutickém rozmezí, vysaďte příští 1 až 2 dávky warfarinu a obnovte léčbu nižšími dávkami NEBO vysaďte 1 dávku warfarinu a podejte vitamin K v dávce 1 až 2,5 mg p.o.
>9,0	Vysaďte warfarin a podejte vitamin K v dávce 3,0 až 5,0 mg p.o.

Je-li indikován rychlý zvrat	
Hodnoty INR	Doporučený postup
5,0 – 9,0 a plánovaná operace	Vysaďte warfarin a podejte vitamin K v dávce 2 až 4 mg p.o., přibližně 24 hodin před plánovaným výkonem je možné aplikovat další dávky 1 až 2 mg p.o.
>20 nebo závažné krvácení	Aplikujte vitamin K 10 mg, pomalou i.v. infuzí. Čerstvá mražená plazma nebo koncentrát protrombinového komplexu může být rovněž indikován v závislosti na naléhavosti situace. V případě potřeby ve možné opakovat vitamin K každých 12 hodin.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antikoagulancia, antitrombotika, Antagonisté vitaminu K.
ATC kód: B01AA03.

Warfarin nebo 4-hydroxykumarin je antikoagulační látka, která brání syntéze koagulačních faktorů, závislé na vitaminu K. Z izomerů warfarinu je S-warfarin zhruba 5-krát účinnější než R-warfarin. Účinek warfarinu je založen na jeho schopnosti zamezit redukci a působení vitaminu K při syntézách koagulačních faktorů II, VII, IX a X. V terapeutických dávkách warfarin brání v syntéze koagulačních faktorů o 30 až 50% a současně redukuje i jejich biologickou aktivitu. Warfarin dosahuje plného účinku po 2 až 7 dnech, během nichž dochází k eliminaci koagulačních faktorů již přítomných v cirkulaci.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Biologická dostupnost perorálně podávaného warfarinu přesahuje 90% a maximální koncentrace v plazmě je dosaženo za 1,2 hodiny. Podání warfarinu s jídlem zpomaluje, avšak neredukuje míru absorpce. V určité míře dochází k enterohepatické recirkulaci. Warfarin se silně váže na sérový albumin, přičemž volná frakce kolísá mezi 0,5 a 3%. Distribuční objem činí přibližně 0,14 l/kg. Warfarin prochází placentou, není však vylučován do mateřského mléka. Warfarin je eliminován jaterním metabolismem. Katalýzou CYP2C9 (S-warfarinu) a CYP1A2 a CYP3A (R-warfarinu) je rozložen na neaktivní metabolity, které jsou vylučovány do moči. Eliminační poločas S-warfarinu je 18 až 35 hodin a R-warfarinu 20 až 70 hodin.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Studie na zvířatech prokázaly, že warfarin je teratogenní. V jiných ohledech dostupné předklinické údaje o bezpečnosti neodhalily žádné další informace významné pro člověka.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Monohydrát laktosy
Kukuřičný škrob
Želatina
Magnesium-stearát
Indigokarmín (E 132) v 3 mg tabletách
Erythrosin (E 127) v 5 mg tabletách

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25°C. Uchovávejte v dobře uzavřené lahvičce a v krabičce, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí a světlem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Bílá plastová lahvička (HDPE) s kapslí s vysoušedlem a šroubovacím uzávěrem (HDPE) garantujícím neporušenost obalu, krabička.

Velikost balení: 100 tablet.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky na likvidaci.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Orion Corporation
Orionintie 1
FI-02200 Espoo
Finsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

Warfarin Orion 3 mg : 16/011/89-A/C
Warfarin Orion 5 mg : 16/011/89-B/C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 6.3.1989
Datum posledního prodloužení registrace: 9.6.2010

10. DATUM REVIZE TEXTU

27. 1. 2020