

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Warfin, 3 mg, tabletki

Warfin, 5 mg, tabletki

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNYCH

3 mg tabletki: jedna tabletkę zawiera 3 mg warfaryny sodowej (*Warfarinum natricum*).

5 mg tabletki: jedna tabletkę zawiera 5 mg warfaryny sodowej (*Warfarinum natricum*).

Substancje pomocnicze: laktoza jednowodna (3 mg tabletkę: laktoza jednowodna w ilości odpowiadającej 85,1 mg laktozy, 5 mg tabletkę: laktoza jednowodna w ilości odpowiadającej 84,6 mg laktozy).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletkę.

3 mg tabletki: jasnoniebieskie, mogą zawierać kropki, okrągłe, płaskie tabletkę o skośnych brzegach, oznaczone „ORN 17”, o średnicy 7 mm. Linia dzieląca na jednej stronie.

5 mg tabletki: różowe, mogą zawierać kropki, okrągłe, płaskie tabletkę o skośnych brzegach, oznaczone „ORN 18”, o średnicy 7 mm. Linia dzieląca na jednej stronie.

Tabletkę można podzielić na połowy.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

- Leczenie i zapobieganie zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej.
- Wtórne zapobieganie zawałowi mięśnia sercowego i zapobieganie powikłaniom zakrzepowo-zatorowym (udar lub zator w krążeniu obwodowym) po zawale mięśnia sercowego.
- Zapobieganie powikłaniom zakrzepowo-zatorowym (udar lub zator w krążeniu obwodowym) u pacjentów z migotaniem przedsionków, z patologią zastawek lub po protezowaniu zastawek serca.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Docelowy zakres wartości INR (znormalizowany wskaźnik aktywności protrombiny [ang. International Normalized Ratio]) podczas doustnego leczenia przeciwzakrzepowego:

Zapobieganie powikłaniom zakrzepowo-zatorowym u pacjentów po protezowaniu zastawek serca: INR 2,5 - 3,5.

Inne wskazania: INR 2,0 - 3,0.

#### Dorośli:

U pacjentów z prawidłową masą ciała i samoistną wartością INR poniżej 1,2 dawkowanie wynosi 10 mg warfaryny przez trzy kolejne dni. Podawanie produktu leczniczego kontynuuje się zgodnie z tabelą poniżej, zależnie od wartości oznaczenia INR wykonanego w czwartym dniu leczenia.

W leczeniu ambulatoryjnym, u pacjentów z wrodzonym niedoborem białka C lub białka S (patrz punkt 4.4 i 4.8), zalecana dawka początkowa wynosi 5 mg warfaryny (\*) przez trzy kolejne dni. Podawanie produktu leczniczego kontynuuje się zgodnie z poniższą tabelą, w zależności od wyniku oznaczenia INR wykonanego w czwartym dniu leczenia.

W przypadku pacjentów w podeszłym wieku, pacjentów drobnej budowy, pacjentów z samoistnym wskaźnikiem INR powyżej 1,2 lub u pacjentów z zaburzeniem (patrz punkt 4.4) bądź otrzymujących leki (patrz punkt 4.5) wpływające na skuteczność leczenia, zalecaną dawką początkową jest 5 mg warfaryny (\*) przez dwa kolejne dni. Podawanie produktu leczniczego kontynuuje się zgodnie z poniższą tabelą, w oparciu o wynik oznaczenia INR wykonanego w trzecim dniu leczenia.

Dzień	INR	Dawka warfaryny, mg/dobę
1.	-	10 (5*)
2.	-	10 (5*)
3.	< 2,0 2,0 do 2,4 2,5 do 2,9 3,0 do 3,4 3,5 do 4,0 > 4,0	10 (5*) 5 3 2,5 1,5 przerwa jedna doba
4.-6.	< 1,4 1,4 do 1,9 2,0 do 2,4 2,5 do 2,9 3,0 do 3,9 4,0 do 4,5 > 4,5	10 7,5 5 4,5 3 przerwa jedna doba, następnie 1,5 przerwa dwie doby, następnie 1,5
7.-	1,1 do 1,4 1,5 do 1,9 2,0 do 3,0 3,1 do 4,5 > 4,5	<u>Tygodniowa dawka warfaryny</u> zwiększyć o 20% zwiększyć o 10% utrzymać dawkę zmniejszyć o 10% opuszczać dawki do czasu INR < 4,5, następnie kontynuować z dawką zmniejszoną o 20%

Oznaczenia INR wykonuje się codziennie do chwili uzyskania stabilnej wartości docelowej, zwykle wymaga to 5 do 6 dni od chwili rozpoczęcia podawania. Odstęp czasu pomiędzy kolejnymi oznaczeniami INR ulegają wówczas cotygodniowemu wydłużeniu, docelowo osiągając 4-tygodniowe odstępy. Jeśli w wartościach wskaźnika INR występują duże wahania lub gdy u pacjenta występuje choroba wątroby lub zaburzenia wpływające na wchłanianie witaminy K, odstępy pomiędzy kolejnymi pomiarami muszą być krótsze aniżeli 4 tygodnie. Dołączenie nowych leków lub odstawienie dotychczas stosowanych wymaga częstszej kontroli wskaźnika INR. W terapii długotrwałej, korekty wykonuje się w zakresie tygodniowej dawki warfaryny, zgodnie z tabelą przedstawioną powyżej. Jeśli dawka wymaga korekty, następne oznaczenie INR należy wykonać po 1 lub 2 tygodniach od czasu wprowadzenia zmiany. Po tym okresie odstępy pomiędzy pomiarami mogą być ponownie wydłużone do zamierzonych 4-tygodniowych.

### Dzieci i młodzież:

Dane z kontrolowanych badań klinicznych są bardzo ograniczone. Leczenie warfaryną nie jest zalecane u noworodków ze względu na ryzyko jednoczesnego wystąpienia niedoboru witaminy K.

Rozpoczęcie i kontynuację leczenia przeciwzakrzepowego u dzieci przeprowadza lekarz pediatra. Dawkowanie może być dostosowane zgodnie z tabelą przedstawioną poniżej.

I Dzień 1	Jeśli wyjściowe INR wynosi 1,0 do 1,3, dawka nasycająca wynosi 0,2 mg/kg p.o.
II Okres wysycenia, od 2 do 4 dnia, jeśli wartość wskaźnika INR wynosi 1,1 do 1,3 1,4 do 1,9 2,0 do 3,0 3,1 do 3,5 > 3,5	Działanie  Powtórzenie dawki nasycającej 50% dawki nasycającej 50% dawki nasycającej 25% dawki nasycającej Wstrzymać aż do INR < 3,5, wtedy ponownie włączyć z 50% zmniejszoną dawką w stosunku do poprzedniej
III Okres leczenia podtrzymującego, jeśli INR wynosi 1,1 do 1,4 1,5 do 1,9 2,0 do 3,0 3,1 do 3,5 > 3,5	Działanie (dawka tygodniowa)  Zwiększenie dawki o 20% Zwiększenie dawki o 10% Brak zmiany dawki Zmniejszenie dawki o by 10% Wstrzymać aż do INR < 3,5, wtedy ponownie włączyć z 20% obniżoną dawką w stosunku do poprzedniej

### Planowe leczenie chirurgiczne

Przed-, około- i pooperacyjne leczenie przeciwzakrzepowe prowadzić można w sposób następujący: (jeśli konieczne jest pilne odwrócenie działania doustnego leczenia przeciwzakrzepowego, patrz punkt 4.9).

Oznaczyć INR na jeden tydzień przed przewidzianym zabiegiem chirurgicznym.

Odstawić warfarynę na 1 do 5 dni przed zabiegiem. Jeśli u pacjenta występuje wysokie ryzyko zakrzepicy, profilaktycznie należy podawać podskórnie heparynę niskocząsteczkową.

Okres przerwy w stosowaniu warfaryny zależy od wskaźnika INR. Odstawić warfarynę

- 5 dni przed zabiegiem chirurgicznym, jeśli INR > 4,0;
- 3 dni przed zabiegiem chirurgicznym, jeśli INR = 3,0 do 4,0;
- 2 dni przed zabiegiem chirurgicznym, jeśli INR = 2,0 do 3,0.

Oznaczyć wskaźnik INR wieczorem w dniu poprzedzającym zabieg i podać doustnie lub dożylnie od 0,5 mg do 1 mg witaminy K, jeśli INR > 1,8.

Rozważyć konieczność zastosowania infuzji z heparyny niefrakcjonowanej lub profilaktycznego podania heparyny niskocząsteczkowej w ciągu dnia, w którym wykonywany jest zabieg chirurgiczny.

Kontynuować podskórne podawanie heparyny niskocząsteczkowej przez 5 do 7 dni po zabiegu, równoległe z warfaryną ponownie wprowadzoną do leczenia.

Kontynuować stosowanie warfaryny w zwykłej dawce podtrzymującej, podanej wieczorem tego samego dnia, po małym zabiegu chirurgicznym. Natomiast po dużym zabiegu chirurgicznym podawać warfarynę od dnia rozpoczęcia żywienia dojelitowego.

*Osoby w podeszłym wieku:* Osoby w podeszłym wieku wymagają mniejszych dawek niż młodszy pacjenci (dorośli). Farmakokinetyka warfaryny nie ulega zmianom wraz z wiekiem. Konieczność zmniejszenia dawki wynika ze zmian farmakodynamicznych.

*Zaburzenie czynności nerek:* Pacjenci z zaburzeniem czynności nerek mogą, w zależności od współistniejących chorób, wymagać mniejszych lub większych dawek warfaryny (patrz punkty 4.4 i 5.2).

*Zaburzenie czynności wątroby:* Pacjenci z zaburzeniem czynności wątroby mogą wymagać mniejszych dawek warfaryny. Zaburzenie czynności wątroby może nasilać działanie warfaryny poprzez hamowanie syntezy czynników krzepnięcia oraz zmniejszenie metabolizmu warfaryny (patrz punkty 4.3 i 4.4).

### 4.3 Przeciwwskazania

- Pierwszy trymestr i ostatnie cztery tygodnie ciąży (patrz również punkt 4.6).
- Tendencja do krwawień (choroba von Willebranda, hemofilia, małopłytkowość, zaburzenia czynności płytek).
- Ciężka niewydolność wątroby oraz marskość wątroby.
- Nielezione lub niekontrolowane nadciśnienie tętnicze.
- Ostatnio przebyte krwawienie wewnątrzczaszkowe. Stany predysponujące do krwawień wewnątrzczaszkowych takie, jak tętniaki tętnic mózgowych.
- Tendencja do częstych upadków spowodowanych stanem neurologicznym lub inną zmianą zdrowotną.
- Zabiegi chirurgiczne w obrębie ośrodkowego układu nerwowego lub oka.
- Stany predysponujące do krwawień z przewodu pokarmowego lub dróg moczowych, np. powikłania związane z krwawieniami z przewodu pokarmowego, zapalenie uchyłka lub choroby nowotworowe w wywiadzie.
- Infekcyjne zapalenie wsierdza (patrz również punkt 4.4) lub wysięk osierdziowy.
- Otepienie, psychozy, alkoholizm oraz inne stany, w których przestrzeganie zaleceń przez pacjenta może nie być satysfakcjonujące oraz gdy leczenie przeciwzakrzepowe nie może być bezpieczne podawane.
- Nadwrażliwość na warfarynę lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
- Równoczesne stosowanie dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*).

### 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Jeśli konieczne jest uzyskanie szybkiego działania przeciwzakrzepowego, należy najpierw rozpocząć leczenie heparyną. Następnie kontynuuje się leczenie heparyną wraz z rozpoczęciem leczenia warfaryną, przez okres przynajmniej 5 do 7 dni, do czasu uzyskania wskaźnika INR utrzymującego wartości docelowe (patrz punkt 4.2) przez co najmniej dwa dni.

Istnieje duże ryzyko interakcji podczas stosowania warfaryny równocześnie z innymi lekami, preparatami ziołowymi czy suplementami diety. Toteż zalecane jest wzmożone monitorowanie odpowiedzi terapeutycznej na warfarynę podczas rozpoczynania lub kończenia podawania innych leków w trakcie leczenia warfaryną (patrz punkt 4.5).

Odpowiedź i zapotrzebowania na dawkowanie warfaryny zależą od zmienności genetycznej w genach CYP2C9 i VKORC1, wielorakie allele obu genów są znane oraz cechy kliniczne pacjenta (np. wiek, wzrost, waga). W zależności od genotypu pacjenta może być konieczna zmiana dawki. Pacjenci należący do grupy słabo metabolizujących (CYP2C9) wymagają mniejszej dawki początkowej oraz podtrzymującej (patrz punkt 5.2).

Oporność na warfarynę jest niezwykle rzadkim zjawiskiem. Opublikowano jedynie pojedyncze dane na ten temat. Tacy pacjenci wymagają od 5 do 20-krotnie większych dawek warfaryny w celu uzyskania odpowiedzi terapeutycznej. Jeśli odpowiedź pacjenta na warfarynę jest słaba, należy wykluczyć inne, bardziej prawdopodobne przyczyny takiego stanu rzeczy: nieprzestrzeganie zaleceń przez pacjenta, interakcja z innymi lekami lub z pokarmem, jak również błędy laboratoryjne.

W celu uniknięcia martwicy kumarynowej (patrz punkt 4.8), pacjentów z wrodzonym niedoborem przeciwzkrzepowego białka C lub białka S należy w pierwszej kolejności leczyć heparyną. Jednocześnie początkowe nasycające dawki warfaryny nie mogą przekraczać 5 mg. Leczenie heparyną należy kontynuować przez 5 do 7 dni, zgodnie z opisem w poprzednim akapicie.

Należy zachować szczególną ostrożność podczas leczenia pacjentów w podeszłym wieku. Należy upewnić się, czy pacjent będzie spełniał polecenia oraz czy jest zdolny do przestrzegania restrykcyjnych zasad dawkowania produktu leczniczego. Wątrobowy metabolizm warfaryny jak również produkcja czynników krzepnięcia ulegają spowolnieniu u osób starszych. Może to łatwo prowadzić do nadmiernego działania terapeutycznego warfaryny. Leczenie należy rozpoczynać ostrożnie (patrz punkt 4.2).

Ekstrakcja zęba zazwyczaj może być przeprowadzona przy wskaźniku INR 2-2,2. Podczas innych zabiegów chirurgicznych należy zachować ostrożność oraz dostosować INR do wartości odpowiedniej dla danego zabiegu.

Należy unikać drastycznych zmian nawyków żywieniowych, ponieważ zawartość witaminy K w żywności może wpływać na leczenie warfaryną. Czynniki mogące wpływać na terapię to: przejście na dietę wegetariańską, bardzo restrykcyjna dieta, depresja, wymioty, biegunka, biegunka tłuszczowa lub zaburzenia wchłaniania z innych przyczyn.

W razie wystąpienia krwawienia podczas leczenia warfaryną, niezależnie od aktualnej wartości INR, należy podejrzewać istnienie przyczyn miejscowych. Krwawienie z przewodu pokarmowego może być spowodowane przez wrzód lub guz, a krwawienie z układu moczowo-płciowego może być wynikiem guza lub zakażenia.

Nadczynność tarczycy, gorączka i niewyrównana niewydolność krążenia mogą zwiększać działanie warfaryny. W niedoczynności tarczycy działanie warfaryny może być mniejsze. W umiarkowanej niewydolności wątroby działanie warfaryny ulega zwiększeniu. W niewydolności nerek oraz w zespole nerczycowym zwiększa się wolna frakcja warfaryny w osoczu krwi, co w zależności od chorób współistniejących może prowadzić albo do zwiększenia, albo do zmniejszenia działania warfaryny. We wszystkich wymienionych przypadkach należy uważnie monitorować stan kliniczny pacjenta oraz wskaźnik INR.

Ze względu na lokalne lub regionalne zalecenia leczenia oraz różne metody bioanalityczne, mogą istnieć różnice w terapeutycznym INR.

Tabletki zawierają laktozę (patrz punkt 2). Nie należy stosować tego produktu leczniczego u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

#### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Warfaryna jest mieszaniną enancjomerów. R-warfaryna jest metabolizowana głównie przez CYP1A2 i CYP3A4, natomiast S-warfaryna jest metabolizowana głównie przez CYP2C9.

Leki rywalizujące jako substraty dla tych cytochromów lub hamujące ich aktywność mogą zwiększać stężenie warfaryny w osoczu oraz wskaźnik INR, potencjalnie podnosząc ryzyko krwawienia. Przy równoczesnym podawaniu tych leków może istnieć konieczność zmniejszenia dawki warfaryny oraz zwiększenia monitoringu.

Przeciwnie, leki indukujące te szlaki metaboliczne mogą zmniejszać stężenie warfaryny w osoczu oraz wskaźnik INR, potencjalnie prowadząc do zmniejszenia skuteczności warfaryny. Ze względu na równoczesne podawanie tych leków może istnieć konieczność zwiększenia dawki warfaryny oraz zwiększenia monitoringu.

Tabela poniżej zawiera wskazówki dotyczące oczekiwanego wpływu innych produktów leczniczych na warfarynę.

Lek powodujący interakcję	Wpływ rozpoczęcia leczenia	Wpływ zakończenia leczenia*
Induktory CYP1A2, CYP2C9 lub CYP3A4	Zmniejszenie stężenia warfaryny w osoczu z ryzykiem wystąpienia stężeń subterapeutycznych	Zwiększenie stężenia warfaryny w osoczu z ryzykiem wystąpienia stężeń supratherapeutycznych
Inhibitory (substraty) CYP1A2, CYP2C9 lub CYP3A4	Zwiększenie stężenia warfaryny w osoczu z ryzykiem stężeń supratherapeutycznych.	Zmniejszenie stężenia warfaryny w osoczu z ryzykiem wystąpienia stężeń subterapeutycznych

\* Dla substancji działających jako induktory działanie może utrzymywać się przez kilka tygodni po zakończeniu leczenia.

Niektóre leki mogą wpływać na wchłanianie lub krążenie jelitowo-wątrobowe warfaryny, np. cholestyramina. Może mieć miejsce indukcja (np. leki przeciwpadaczkowe lub przeciwgruźlicze) lub zahamowanie (np. amiodaron lub metronidazol) metabolizmu wątrobowego warfaryny. Należy również uwzględnić zaprzestanie indukcji bądź zahamowania metabolizmu.

Warfaryna może ulec wyparci z wiązań z białkami osocza, przez co zwiększa się wolna frakcja, co prowadzi do zwiększenia metabolizmu i eliminacji warfaryny, prowadząc do zmniejszenia jej działania, chyba, że u pacjenta występuje niewydolność wątroby.

Leki wpływające na płytki oraz hemostazę pierwotną (np. kwas acetylosalicylowy, klopidogrel, tyklopidyna, dipirydamol oraz większość niesteroidowych leków przeciwzapalnych) mogą powodować farmakodynamiczną interakcję i predysponować pacjenta do ciężkich powikłań krwotocznych. Penicyliny stosowane w dużych dawkach mają takie samo działanie na hemostazę pierwotną.

Steroidy anaboliczne, azapropazon, erytromycyna oraz niektóre cefalosporyny hamują bezpośrednio zależną od witaminy K produkcję czynników krzepnięcia i zwiększają działanie warfaryny. Duże dostarczanie witaminy K w diecie ogranicza działanie warfaryny. Zahamowane wchłanianie witaminy K z powodu na przykład biegunki może zwiększać działanie warfaryny. Pacjenci z nieprawidłowym dostarczaniem witaminy K w pokarmie zależni są od witaminy K<sub>2</sub> produkowanej przez bakterie w jelitach. U tych pacjentów wiele antybiotyków może zmniejszyć produkcję witaminy K<sub>2</sub>, prowadząc do zwiększenia działania warfaryny. Spożycie dużych ilości alkoholu przez pacjentów z niewydolnością wątroby zwiększa działanie warfaryny. Chinina zawarta w napojach typu tonik również może zwiększać działanie warfaryny.

Sok żurawinowy i inne wyroby z żurawiny mogą zwiększać działanie warfaryny, dlatego należy unikać spożywania tych wyrobów podczas stosowania warfaryny.

Jeśli pacjent wymaga okresowego leczenia przeciwbólowego podczas leczenia warfaryną, zalecanymi lekami są paracetamol lub opioidy.

Warfaryna może zwiększać działanie doustnych leków przeciwcukrzycowych - pochodnych sulfonylomocznika.

Następujące leki mają znane działanie wpływające na skuteczność warfaryny:

Zwiększenie działania:

**Wszystkie niesteroidowe leki przeciwzapalne (NSAIDs, ang. non-steroidal anti-inflammatory agents) oraz leki przeciwzakrzepowe**

Leki przeciwbólowe: Dekstropropoksyfen, paracetamol (działanie ujawnia się po 1 do 2 tygodni ciągłego stosowania), tramadol

Leki przeciwartmyczne: Amiodaron, propafenon, chinidyna

Leki przeciwbakteryjne: Amoksycylina, azytromycyna, cefaleksyna, cefamandol, cefmenoksym, cefmetazol, cefoperazon, cefuroxime, chloramfenikol, cyprofloksacyna, klarytromycyna, doksycyklina, erytromycyna, gatyfloksacyna, grepafloksacyna, izoniazyd, latamoksef, lewofloksacyna, metronidazol, moksyflokscyna, kwas nalidyksowy, norfloksacyna, ofloksacyna, roksytromycyna, sulfafurazol, sulfametyzol, sulfametoksazol–trimetoprym, sulfafenazol, tetracyklina

Leki przeciwgrzybiczne: Flukonazol, itrakonazol, ketokonazol, mikonazol (również żel doustny)

Leki przeciwdnawe: Allopuryinol, sulfinpirazon

Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące: kapecytabina, cyklofosfamid, etopozyd, fluorouracyl, flutamid, ifosfamid, leflunomid, mesna, metotreksat, sulofenur, tamoksyfen, tegafur, trastuzumab

Leki stosowane w chorobach serca i naczyń: Digoksyna, metolazon, propranolol

Leki stosowane w chorobach żołądka i jelit: Cymetydyna, omeprazol

Leki zmniejszające stężenie lipidów: Bezafibrat, klofibrat, fenofibrat, fluwastatyna, gemfibrozyl, lowastatyna, symwastatyna

Witaminy: Witamina A, witamina E

Inne: Karboksurydyna, wodzian chloralu, kodeina, disulfiram, kwas etakrynowy, fluwoksamina, szczepionka przeciw grypie, interferon alfa i beta, fenytoina, proguanil, chinina, (anaboliczne i androgenne) hormony steroidowe, hormony tarczycy, troglitazon, kwas walproinowy, zafirlukast.

Istnieją doniesienia sugerujące, że noskapina podobnie jak glukozamina podawana jednocześnie lub nie z siarczanem chondroityny może zwiększać wskaźnik INR u pacjentów stosujących warfarynę.

Zmniejszenie działania:

Leki przeciwbakteryjne: Kloksacylina, dikloksacylina, flukloksacylina, nafcylina, ryfampicyna

Leki przeciwdrgawkowe: Karbamazepina, fenobarbital, prymidon

Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące: Azatropina, cyklosporyna, merkaptopuryna, mitotan

Przeciwlękowe leki uspokajające, nasenne i przeciwpsychotyczne: Barbiturany, chlordiazepoksyd

Leki moczopędne: Chlortalidon, spironolakton

Inne: Aminoglutetymid, cholestyramina, disopiramid, gryzeofulwina, mesalazyna, nevirapina, trazodon, witamina C.

Preparaty ziołowe mogą albo zwiększać działanie warfaryny, np. miłorząb (*Ginkgo biloba*), czosnek (*Allium sativum*), arcydzięgiel (*Angelica sinensis*, zawiera kumaryny), papaja (*Carica papaya*) lub szalwia (*Salvia miltiorrhiza*, zmniejsza eliminację warfaryny), lub zmniejszać jej aktywność, np. żeń-szeń (*Panax spp.*). Działanie warfaryny można również zmniejszyć poprzez jednoczesne stosowanie preparatu ziołowego z dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*). Jest to związane z indukowaniem przez dziurawiec aktywności enzymów metabolizujących. Leki ziołowe zawierające dziurawiec nie powinny zatem być łączone z warfaryną. Działanie indukujące aktywność enzymów może się utrzymywać nawet przez 2 tygodnie od zaprzestania leczenia dziurawcem. Jeśli pacjent przyjmuje już dziurawiec, należy sprawdzić wskaźnik INR i zaprzestać podawania dziurawca. Uważnie monitorować wskaźnik INR, gdyż może zwiększyć się po zakończeniu stosowania dziurawca. Może występować konieczność dostosowania dawki warfaryny.

Suplementy diety powinny być stosowane z zachowaniem ostrożności podczas leczenia warfaryną.

Spożywanie pokarmów zawierających witaminę K podczas leczenia warfaryną powinno być możliwie jak najbardziej równomierne. Najobfitszymi źródłami witaminy K są zielone warzywa i liście, takie jak: liście szarłatu, awokado, brokuły, brukselka, kapusta, olej kanola, liść kolczocha jadalnego, szczypior, kolendra, skórka ogórka (ale nie ogórek bez skórki), endywia (cykoria), liście kapusty włoskiej, owoc kiwi, liście sałaty, liście mięty, gorczyca sarepska, oliwa z oliwek, pietruszka, groszek,

orzeszki pistacjowe, wodorosty purpurowe, liście szpinaku, młoda cebula, fasola sojowa, olej z fasoli sojowej, liście herbaty (ale nie herbata), rzepa lub rukiew (rzeżucha) wodna.

Palenie może zwiększać klirens warfaryny, a palacze mogą wymagać nieco wyższej dawki niż osoby niepalące. Z drugiej strony, zaprzestanie palenia może zwiększyć działanie warfaryny. Dlatego konieczne jest dokładne monitorowanie INR podczas rzucania palenia przez nałogowego palacza.

#### 4.6 Płodność, ciąża i laktacja

Warfaryna przenika przez łożysko. Warfaryna jest przeciwwskazana podczas pierwszego trymestru ciąży ze względu na zgłoszenia dotyczące działania teratogennego (płodowy zespół warfarynowy i wady rozwojowe OUN) podczas stosowania tego produktu we wczesnym okresie ciąży. Płodowy zespół warfarynowy charakteryzuje się hipoplazją nosa, nakrapianiem okolic nasadowych, hipoplazją kończyn, zanikiem nerwu wzrokowego, mikrocefalią, opóźnieniem wzrostu i upośledzeniem umysłowym, a także zaćmą, która może prowadzić do częściowej lub całkowitej ślepoty. Stosowanie warfaryny jest również przeciwwskazane podczas ostatnich czterech tygodni ciąży, ponieważ pochodne kumaryny mają związek ze zwiększeniem ryzyka krwawienia u matki i płodu oraz wzrostem umieralności płodowej, szczególnie podczas porodu. Jeśli to możliwe, należy unikać stosowania warfaryny podczas całej ciąży.

W szczególnych okolicznościach lekarz specjalista może rozważyć takie leczenie.

Warfaryna nie przenika do mleka kobiet karmiących piersią. Można karmić piersią podczas leczenia warfaryną.

#### 4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Warfaryna nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

#### 4.8 Działania niepożądane

Bardzo często ( $\geq 1/10$ )

Często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ )

Niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ )

Rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ )

Bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ )

Częstość nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko
Zaburzenia naczyniowe		krwawienie		martwica kumarynowa naskórka, zespół purpurowego palucha	zapalenie naczyń
Zaburzenia oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia					zwapnienia tchawiczne
Zaburzenia żołądka i jelit		nudności, wymioty, biegunka			
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych					przemijające zwiększenie aktywności



					enzymów wątrobowych, cholestatyczne zapalenie wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej					przemijające łysienie, wysypka
Zaburzenia układu rozrodczego, mężczyźni					priapizm
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania					reakcje alergiczne (objawiające się zwykle wysypką)
Badania laboratoryjne					zatorowość cholesterolowa

Często zgłaszane działania niepożądane (1-10%) podczas leczenia warfaryną dotyczą powikłań związanych z krwawieniem. Ogólny odsetek krwawień wynosi około 8% na rok dla wszystkich krwawień, składających się z mniej ciężkich krwawień (6% rocznie), ciężkich krwawień (1% rocznie) oraz krwawień śmiertelnych (0,25% rocznie). Najczęstszym czynnikiem ryzyka krwawienia wewnątrzczaszkowego jest nieleczone lub niekontrolowane nadciśnienie tętnicze.

Prawdopodobieństwo krwawienia zwiększa się wraz ze znaczącym zwiększeniem wskaźnika INR ponad docelowy zakres terapeutyczny. Jeśli wystąpi krwawienie, podczas gdy INR znajduje się w zakresie docelowym, zwykle istnieje przyczyna współistniejąca, której należy poszukiwać.

Martwica kumarynowa jest rzadko występującym powikłaniem (< 0,1%) związanym z leczeniem warfaryną. Objawia się początkowo ciemniejącymi zmianami skórnymi z obrzękiem, pojawiającymi się zwykle na kończynach dolnych lub pośladkach, mogącymi jednak ujawnić się również gdzie indziej. Następnie zmiany przechodzą w zmiany martwicze. 90% pacjentów to kobiety. Zmiany pojawiają się pomiędzy 3 a 10 dobą leczenia warfaryną, a etiologia obejmuje względny niedobór przeciwzkrzepowych białek C i S. Wrodzony niedobór tych białek może predysponować do powstania tego powikłania. Z tego powodu leczenie warfaryną u takich pacjentów należy rozpoczynać jednocześnie z heparyną, z zastosowaniem małych dawek początkowych warfaryny. Jeśli powikłanie się ujawni, warfarynę należy odstawić i kontynuować leczenie heparyną aż do wygojenia lub zabliznienia zmian skórnych.

Zespół purpurowego palucha jest jeszcze rzadszym powikłaniem występującym podczas leczenia warfaryną. Dotyczy z reguły mężczyzn z miażdżycą. Wydaje się, że warfaryna powoduje krwawienia do płytek miażdżycowych prowadząc do mikrozatorowości. Pojawiają się symetryczne purpurowe zmiany skóry paluchów oraz podeszew, a ich powstaniu towarzyszy piekący ból. Warfarynę należy odstawić, wówczas zmiany skórne z reguły powoli zanikają.

#### 4.9 Przedawkowanie

Dane dotyczące toksyczności są sprzeczne. Potencjalnie toksyczna dawka u dzieci to 0,5 mg/kg. Najniższa zgłaszana dawka śmiertelna u dorosłych to 6-15 mg/kg.

*Objawy:* Wszystkie objawy spowodowane są zaburzeniami krzepnięcia. Możliwe jest wystąpienie objawów krwawienia z niemal każdego narządu. Czasami jedynym dowodem są wyniki laboratoryjnych badań patologicznych. W niektórych przypadkach występują drobne krwawienia, np. krwawienia z błon śluzowych lub krwiomocz. Znaczące zatrucie może prowadzić do krwioplucia,

krwawych wymiotów, smolistych stolców, wybroczyn, zasinień, krwotoków wewnątrzczaszkowych czy wstrząsu krwotocznego.

*Leczenie:* W uzasadnionych przypadkach można zastosować płukanie żołądka oraz podać węgiel aktywowany. Przez kilka dni oznaczany jest wielokrotnie wskaźnik INR. Na podstawie badań krzepliwości i objawów klinicznych podawana jest dożylnie witamina K w dawce 10 mg, 1-4 razy dziennie (połowa dawki u dzieci w wieku poniżej 12 lat). W przypadku ciężkiego zatrucia podaje się wyższe dawki witaminy K, a jeśli dojdzie do poważnego krwawienia, stosowana jest suplementacja czynników krzepnięcia w postaci osocza (najlepiej świeżo mrożonego) lub koncentratu czynników krzepnięcia (koncentrat czynników zespołu protrombiny); istnieje też możliwość podania kwasu traneksamowego. W razie wątpliwości zawsze należy omówić przypadek z lokalnym hematologiem lub ośrodkiem zatruc. Pacjentom stosującym leczenie przeciwzakrzepowe oraz w przypadku kiedy całkowite odwrócenie działania nie jest pożądane, podaje się jedynie czynniki krzepnięcia (bez witaminy K).

Okres półtrwania warfaryny wynosi 20-55 godzin. Przedawkowanie wymaga zatem dłuższej obserwacji i leczenia przy użyciu witaminy K. Tabela poniżej przedstawia sugerowane metody leczenia przedawkowania.

Sytuacja kliniczna	Zmiana dawki/ inne leczenie
Brak krwawienia, INR > 4	Odczekać 1 dzień. Dostosować dawkę.
Brak krwawienia, INR > 6	Odczekać 1-2 dni. Dostosować dawkę. Szybko sprawdzić.
Brak krwawienia, INR > 8	Rozważyć zastosowanie witaminy K, 1-2 mg dożylnie lub doustnie. Odczekać 2 dni. Sprawdzić następnego dnia. Dostosować dawkę.
Niewielkie krwawienie	Odczekać 1-2 dni przed podaniem warfaryny. Możliwe podanie witaminy K, jak wyżej.
Silne krwawienie	Szybko zredukować INR do 1,5-1,6.  Szacuje się, że 10 ml/kg świeżego mrożonego osocza redukuje INR z 7 do 4 lub z 4 do 2,2. Jedna jednostka koncentratu czynników krzepnięcia stanowi równoważnik 1 ml osocza. Efekt jest natychmiastowy, ale ulega osłabieniu po upływie 6 godzin. Jeśli działanie warfaryny może zostać zawieszona, podaje się witaminę K w dawce 5-10 mg (dożylnie) równocześnie z osoczem/ koncentratem czynnika krzepnięcia. Niższą dawkę witaminy K (2-5 mg) podaje się w sytuacji, kiedy leczenie warfaryną będzie kontynuowane. Działanie witaminy K występuje w ciągu 6-12 godzin, ze szczytowym efektem po upływie 24 godzin.
Zatrucie	W razie krwawienia patrz wyżej. Witamina K w dawce 10 mg, podawana 3-4 razy na dobę aż do czasu przewidywanego wyeliminowania działania warfaryny. Leczenie może trwać kilka dni.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwzakrzepowe, Antagoniści witaminy K.  
Kod ATC: B01AA03.

Warfin zawiera sól sodową warfaryny, będącą syntetyczną pochodną kumaryny o działaniu przeciwzakrzepowym. Sól sodowa warfaryny jest łatwo rozpuszczalna i różni się od innych leków tej grupy tym, że może być podawana doustnie oraz pozajelitowo.

Warfaryna wywiera działanie przeciwzakrzepowe poprzez kompetycyjne blokowanie (reduktaza epoksydu witaminy K i reduktaza witaminy K) redukcji witaminy K oraz jej 2,3 epoksydu do witaminy KH<sub>2</sub>. Witamina KH<sub>2</sub> jest konieczna, aby niektóre, zależne od witaminy K białka koagulacyjne (czynniki zespołu protrombiny: VII, IX i X) mogły ulec karboksylacji przez kwas gamma-glutaminowy i uzyskać aktywność koagulacyjną. Białko C i jego kofaktor białko S, naturalnie występujące inhibitory krzepnięcia zależne od witaminy K, również podlegają takiemu wpływowi. Poprzez hamowanie konwersji witaminy K preparat Warfin powoduje wytwarzanie w wątrobie oraz wydalanie częściowo karboksylowanego i dekarboksylowanego białka krzepnięcia. Okres półtrwania czynników krzepnięcia waha się od 4 do 7 godzin dla czynnika VII oraz do 50 godzin dla czynnika II. Oznacza to, że układ uzyskuje nową równowagę po kilku dniach. Skuteczne zapobieganie zakrzepicy uzyskuje się zwykle po upływie pięciu dni leczenia, a efekt terapeutyczny ustępuje w ciągu 4-5 dni po zakończeniu leczenia. Działanie przeciwzakrzepowe warfaryny może zostać zrównoważone przez mniejszą dawkę witaminy K, natomiast większe dawki mogą prowadzić do trwającej ponad tydzień oporności na warfarynę. Na działanie warfaryny mogą wpływać czynniki farmakodynamiczne oraz farmakokinetyczne, takie jak wchłanianie czy klirens metaboliczny, tj. taka sama dawka może dawać różne efekty u różnych ludzi. W indywidualnych przypadkach może wystąpić oporność wymagająca podawania dawek 5-10 razy większych od zwykłych dawek, natomiast dość znaczny odsetek pacjentów wymaga jedynie bardzo niskich dawek. Możliwy związek między zmiennością genetyczną w CYP2C9 i VKORC1, wrażliwością i odpornością warfaryny powinien zostać wzięty pod uwagę (patrz punkt 4.4).

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Warfin jest racemiczną mieszaniną (S)-warfaryny i (R)-warfaryny. S-warfaryna jest 2-5 razy silniejsza niż forma R pod względem działania przeciwzakrzepowego. Kinetyka warfaryny jest niezależna od dawki.

### *Wchłanianie*

Warfaryna jest szybko i całkowicie wchłaniana.

### *Dystrybucja*

Objętość dystrybucji warfaryny jest względnie mała – pozorna objętość dystrybucji wynosi 0,14 l/kg. Warfaryna w dużym stopniu wiąże się z białkami osocza; wskaźnik wiązania z białkami wynosi 98–99%

### *Wydalenie*

Warfaryna jest niemal całkowicie wydalana po przekształceniu w nieaktywne metabolity. (R)-warfaryna jest metabolizowana przez (między innymi) CYP1A2, CYP3A4 i reduktazę karbonylową, natomiast (S)-warfaryna niemal całkowicie metabolizowana jest przy udziale polimorficznego enzymu CYP2C9. Polimorfizm CYP2C9, powodujący znaczne zróżnicowanie międzypersonalne zdolności metabolizowania S-warfaryny, oznacza, że taka sama dawka może dawać znacznie różniące się stężenia S-warfaryny. Okres półtrwania R-warfaryny wynosi od 37 do 89 godzin, natomiast w przypadku S-warfaryny waha się od 21 do 43 godzin. Badania z użyciem znakowanej radioaktywnie warfaryny pokazały, że do 90% dawki doustnej znajduje się w moczu, głównie w postaci metabolitów. Po zakończeniu leczenia warfaryną stężenie protrombiny ulega normalizacji w po upływie około 4-5 dni.

### Szczególne grupy pacjentów

*Osoby w podeszłym wieku:* Ograniczone dane wskazują na brak zależności farmakokinetyki warfaryny od wieku (patrz punkt 4.2).

*Zaburzenie czynności nerek:* Klirens nerkowy nie wpływa na działanie przeciwzakrzepowe warfaryny. Dlatego też nie ma konieczności zmiany dawki początkowej u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek (patrz punkt 4.4).

*Zaburzenie czynności wątroby:* Zaburzenie czynności wątroby może nasilać działanie warfaryny poprzez hamowanie syntezy czynników krzepnięcia oraz zmniejszenie metabolizmu warfaryny (patrz punkty 4.2 i 4.3).

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Badania na zwierzętach wykazały, że warfaryna ma działanie teratogenne. Dostępne dane z badań nieklinicznych dotyczące bezpieczeństwa stosowania nie zawierają innych istotnych dla ludzi informacji.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

laktoza jednowodna  
skrobia kukurydziana  
żelatyna  
magnezu stearynian  
indygotyna (E 132) (tabletki 3 mg)  
erytrozyna (E 127) (tabletki 5 mg)

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

3 lata.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu**

Przechowywać w temperaturze poniżej 25 °C.  
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Słoik z HDPE z zakrętką z HDPE w tekturowym pudełku.  
30 lub 100 tabletek.  
Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### **6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Brak szczególnych wymagań.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Orion Corporation

Orionintie 1  
FI-02200 Espoo  
Finlandia

**8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Warfin 3 mg: 12463

Warfin 5 mg: 12464

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU  
/ DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

06.10.2006/ 03.03.2009

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU  
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

26.11.2012