

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Warfarin PMCS 2 mg
Warfarin PMCS 5 mg
tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Warfarin PMCS 2 mg: jedna tableta obsahuje warfarinum natricum clathratum 2,17 mg, čo zodpovedá warfarinum natricum 2,00 mg.

Pomocná látka so známym účinkom: monohydrát laktózy.

Warfarin PMCS 5 mg: jedna tableta obsahuje warfarinum natricum clathratum 5,40 mg, čo zodpovedá warfarinum natricum 5,00 mg.

Pomocné látky so známym účinkom: monohydrát laktózy a hlinitý lak azorubínu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta.

Warfarin PMCS 2 mg: bikonvexné, takmer biele tablety s deliacou ryhou na jednej strane.

Warfarin PMCS 5 mg: bikonvexné, svetloružové tablety s deliacou ryhou na jednej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Terapia a prevencia hlbkej žilovej trombózy a pľúcnej embolizácie.

Sekundárna prevencia infarktu myokardu a prevencia tromboembolických komplikácií (mŕtvica alebo systémová embolizácia) po infarkte myokardu.

Prevencia tromboembolických komplikácií (iktus alebo systémová embólia) u pacientov s fibriláciou predsiení, s ochorením srdcových chlopní alebo s náhradami srdcových chlopní.

Liečba a prevencia tranzitórnych ischemických príhod (TIA) a mŕtvice.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Cieľová hodnota INR pri perorálnej antikoagulačnej terapii

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

Ostatné indikácie: INR = 2,0–3,0.

Dospelí

Pacienti s priemernou telesnou hmotnosťou (70 kg) a jedincom s hodnotou INR pred liečbou pod 1,2 sa podáva počas troch dní po sebe 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 vrodenný deficit proteínu C alebo S (s odvolaním sa na údaje v časti 4.4 a 4.8), sa odporúča aplikovať 3 dni za sebou iniciálnu dávku 5 mg warfarínu(*)

denne. 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, respektíve tým, ktorí majú ochorenie (s odvolaním sa na údaje v časti 4.4) alebo terapiu (s odvolaním sa na údaje v časti 4.5), ovplyvňujúcu antikoagulačnú liečbu, sa odporúča začať s aplikáciou 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 2,0–2,4 2,5–2,9 3,0–3,4 > 4,0	10 (5*) 5 3 2,5 jeden deň vynechať
4.–6.	< 1,4 1,4–1,9 2,0–2,4 2,5–2,9 3,0–3,9 4,0–4,5 > 4,5	10 7,5 5 4,5 3 jeden deň vynechať, potom 1,5 dva dni vynechať, potom 1,5
7. –	1,1–1,4 1,5–1,9 2,0–3,0 3,1–4,5 > 4,5	<u>Týždňová dávka warfarínu</u> zvýšiť o 20 % zvýšiť o 10 % pokračovať v dávke znížiť o 10 % vynechať do INR < 4,5, pokračovať dávkou o 20 % nižšou

Merania INR sa uskutočňujú denne až do dosiahnutia stabilnej cieľovej hodnoty, zvyčajne to trvá 5–6 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, respektíve iné, ktoré ovplyvní vstrebávanie vitamínu K, musí byť interval medzi kontrolami kratší ako 4 týždne. Tiež pridanie alebo vynechanie inej liečby vyžaduje častejšie meranie hodnôt INR. Počas dlhodobej terapie sa dávkovanie upravuje na celkové množstvo podané za týždeň, ako je to vo vyššie uvedenej tabuľke. Ak sa dávka mení, nasledujúce meranie INR sa uskutoční 1–2 týždne po vykonanej zmene. Potom sa interval môže znovu predĺžiť na 4-týždňový.

Pediatrická populácia

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

I. Deň 1	Ak je východisková INR 1,0–1,3 je začiatočná dávka 0,2 mg/kg p.o.
II. Začiatočné dni 2–4 pri hodnote INR 1,1–1,3 1,4–1,9 2,0–3,0 3,1–3,5 > 3,5	<u>Úprava</u> Zopakovať začiatočnú dávku 50 % začiatočnej dávky 50 % začiatočnej dávky 25 % začiatočnej dávky zastaviť až do poklesu INR < 3,5, potom podať dávku o 20 % menšiu ako predchádzajúca
III. Udržiavacia dávka pri hodnote INR 1,1–1,4 1,5–1,9	<u>Týždňová dávka warfarínu</u> zvýšiť o 20 % zvýšiť o 10 %

2,0–3,0 3,1–3,5 > 3,5	nemeniť dávkovanie znížiť o 10 % zastaviť až do poklesu INR < 3,5, potom podať dávku o 20 % menšiu ako predchádzajúca
-----------------------------	--

Elektívny chirurgický zákrok

Pre-, peri- a postoperačná antikoagulačná liečba sa uskutočňuje nasledovným spôsobom (ak je potrebné okamžité zrušenie antikoagulačného efektu, pozri časť 4.9).

Týždeň pred plánovanou operáciou sa stanoví hodnota INR.

1 až 5 dní pred zákrokom sa preruší podávanie Warfarinu PMCS. Ak má pacient vysoké riziko trombózy, ako prevencia sa subkutánne podá nízko molekulárny heparín.

Čas prerušenia podávania Warfarinu PMCS závisí od hodnoty INR:

- ak je INR > 4,0, preruší sa aplikácia 5 dní pred operáciou,
- ak je INR = 3,0–4,0, preruší sa aplikácia 3 dní pred operáciou,
- ak je INR = 2,0–3,0, preruší sa aplikácia 2 dní 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 infúzie nefrakcionovaného heparínu alebo preventívne podanie nízkomolekulárneho heparínu.

Pokračuje sa subkutánnym podávaním nízkomolekulárneho heparínu 5 až 7 dní po operácii spolu s obnovením terapie Warfarinom PMCS.

Bežná udržiavacia dávka warfarínu sa podá večer v deň malého zákroku 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.

4.3 Kontraindikácie

- precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1,
- gravidita – 6. až 12. týždeň a od 36. týždňa gravidity (pozri tiež časť 4.6),
- hemoragická diatéza (von Willebrandova choroba, hemofília, trombocytopénia, poruchy funkcie krvných doštičiek),
- ťažká porucha funkcie pečene, cirhóza pečene,
- neliečená alebo nekontrolovaná hypertenzia,
- nedávno prekonané intrakraniálne krvácanie, alebo predispozícia k nemu, ako sú aneuryzmy mozgových artérií,
- poruchy rovnováhy,
- operácia 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 terapie.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Ak je potrebný rýchly nástup antikoagulačného účinku, začína sa ako prvý podávať heparín. Liečba pokračuje súčasnou aplikáciou heparínu a iniciálnej dávky Warfarinu PMCS 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 terapeuticko-odpovede na warfarín (pozri časť 4.5).

Rezistencia

Rezistencia na liečbu warfarínom je veľmi zriedkavý jav, o ktorom sa publikovali len jednotlivé kazuistiky. U týchto pacientov je na dosiahnutie terapeuticko-odpovede potrebné 5 až 20-násobne vyššiu dávku warfarínu. Ak je reakcia na liečbu nedostatočná, treba overiť iné pravdepodobnejšie príčiny: nedostatočnú compliance pacienta, interakcie s inými liekmi alebo s potravou, chyby laboratória.

Kumarínová nekróza

Aby sa zabránilo vzniku kumarínovej nekrózy (pozri časť 4.8), podáva sa pacientom s vrodeným deficitom proteínu C alebo S najprv heparín. Súčasne aplikovaná iniciálna dávka warfarínu nesmie prekročiť 5 mg. Liečba heparínom musí pokračovať aspoň 5 až 7 dní, ako sa uvádza v predošlom odseku.

Starší pacienti

Mimoriadna pozornosť sa musí venovať terapii starších pacientov. Treba sa presvedčiť o compliance pacienta a o jeho schopnosti dôsledne dodržiavať dávkovanie. Vo vyššom veku sa tiež spomaľuje metabolizmus warfarínu v pečeni, ako aj syntéza koagulačných faktorov. To môže mať za následok zosilnenie účinku warfarínu. Liečba sa musí začínať opatrne (pozri časť 4.2). Aby sa zabránilo škodlivým interakciám, musí sa brať do úvahy aj súbežná liečba (pozri časť 4.5).

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, majú sa 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 Warfarinu PMCS môže zosilniť hypertyreóza, horúčkovitý ochorení alebo dekompenzovaná srdcová nedostatočnosť. Hypotyreóza naopak efekt warfarínu oslabuje. Pri miernej nedostatočnosti pečenných funkcií sa jeho účinok zvyšuje.

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 mikroskopickéj) sa odporúča dôkladné sledovanie vrátane hodnotenia funkcie obličiek.

Pri renálnej insuficiencii a nefrotickom syndróme dochádza k zvýšeniu frakcie voľného warfarínu v plazme, čo podľa celkového stavu pacienta môže efekt warfarínu zosilniť alebo oslabiť. Vo všetkých takýchto situáciách sa musí klinický stav pacienta a hodnoty INR starostlivo sledovať.

Kalcifylaxia

Kalcifylaxia je zriedkavý syndróm kalcifikácie ciev s kožnou nekrózou, s ktorým sa spája vysoká mortalita. Ochorenie sa pozorovalo 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

Tento liek obsahuje laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, deficitu laktázy alebo glukózo-galaktózovej malabsorpcie nesmú užívať tento liek.

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 súťažia 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 ukončovaní liečby*
Induktory CYP1A2, CYP2C9 a CYP3A4	Znížené plazmatické koncentrácie warfarínu s rizikom poddávkovania pri liečbe	Zvýšené plazmatické koncentrácie warfarínu s rizikom predávkovania pri liečbe
Inhibítory (substráty) CYP1A2, CYP2C9 a 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 pretrvávať niekoľko týždňov po ukončení liečby.

Zistilo sa, že warfarín má interakcie s mnohými liekmi. Z nich niektoré ovplyvňujú vstrebávanie warfarínu a jeho enterohepatálny obeh, napr. cholestyramím. Môže sa prejaviť indukcia (napr. antiepileptikami alebo tuberkulostatikami), alebo inhibícia (napr. amiodarónom alebo metronidazolom) metabolizmu warfarínu v pečeni. Tiež sa musí brať do úvahy možné prerušenie takejto indukcie alebo inhibície.

Warfarín môže byť tiež vytesnený z väzby na plazmatické bielkoviny, čo vedie k zvýšeniu jeho voľnej frakcie, a ak pacient nemá poruchu funkcie pečene, dochádza k zvýšeniu jeho metabolizmu a vylučovania s následným oslabením účinku.

Lieky, ktoré ovplyvňujú krvné doštičky a primárnu hemostázu (ASA, klopido-grel, tiklopidín, dipyridamol, tirofiban, priamo pôsobiace perorálne antikoagulanty ako dabigatran a apixaban a väčšina nesteroidových protizápalových liekov) môžu viesť ku vzniku farmakodynamických interakcií s rizikom závažných krvácaných komplikácií. 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 účinok warfarínu oslabuje. 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 K 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 súčasnou poruchou funkcie pečene potencuje účinky warfarínu. Účinok warfarínu zvyšuje aj chinín v nealkoholických nápojoch s obsahom tonika.

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

Ak pacient počas liečby Warfarínom PMCS potrebuje analgetikum, odporúča sa podať paracetamol alebo opioidy.

Warfarín môže zosilniť účinok perorálnych antidiabetík s obsahom sulfonylmočoviny.

Pri nasledovných liekoch sú publikované údaje o ich vplyve na účinok warfarínu

Zosilnený účinok:

Všetky nesteroidové protizápalové liečivá (NSAID) a antikoagulanty

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, sulfafénazol, tetracyklín

Antimykotiká: azolové antimykotiká (napr. flukonazol, itraconazol, ketokonazol a mikonazol (aj vo forme perorálneho gélu))

Liečivá na dnu: alopurinol, sulfinpyrazón

Antineoplastiká a imunomodulačné liečivá: kapecitabín, cyklofosfamid, 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, proganil, chinín, (anabolické a androgénne) steroidné hormóny, hormóny štítnej žľazy, troglitazón, kyselina valproová, zafirlukast celecoxib, azapropazón, feprazón, indometacín, lepirudín, oxyfenbutazón, fenylbutazón, piroxikam, rofekoxib, sulindak, tolmentín.

Sú hlásenia, ktoré poukazujú na to, že noskapín ako aj chondroitínsulfát môžu zvyšovať INR u pacientov s warfarínom.

U pacientov užívajúcich glukozamín a perorálne antagonisty vitamínu K 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, 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, dizopyramid, griseofulvin, mesalazín, nevirapín, trazodón, aprepitant, bosentan, vitamín C.

Lieky rastlinného pôvodu: môžu účinok warfarínu buď zosilniť, napr. ginko (*Ginkgo biloba*), cesnak (*Allium sativum*), angelika čínska (*Angelica sinensis*, obsahuje kumaríny), papája (*Carica papaya*) alebo čínska šalvia (*Salvia miltiorrhiza*, znižuje elimináciu warfarínu) alebo oslabiť, napr. ženšen (*Panax spp.*). Účinok warfarínu sa oslabuje súčasným užívaním ľubovníka bodkovaného (*Hypericum perforatum*). Je to následkom indukcie hepatálnych enzýmov. Preto rastlinné prípravky, ktoré ho obsahujú nesmú s aplikáciou warfarínu kombinovať. Vplyv na indukciu enzýmov môže pretrvávajúť až 2 týždne po ukončení podávania ľubovníka. Ak ho pacient užíva, je potrebné skontrolovať hodnotu INR, respektíve jeho podávanie ukončiť. Následne sa musí monitorovať INR, lebo po tejto zmene môže jeho hodnota stúpať. Dávka warfarínu sa podľa potreby upraví.

Doplňky výživy sa majú počas liečby warfarínom užívať s opatrnosťou.

Príjem potravy s obsahom vitamínu K musí byť počas terapie warfarínom čo najkonštantnejší. Najbohatšie na vitamín K sú zelená a listová zelenina ako: listy amarantu, avokádo, brokolica, ružičkový kel, kapusta, repkový olej, listy čajotu, pažítka, koriander, uhorková šupka (ale nie olúpané uhorky), endívia, kučeravý kel, kiwi, 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 kvaky 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 prestávajú fajčiť, nevyhnutné dôsledne sledovať INR.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Warfarín prestupuje placentárnou bariérou. Jeho podávanie počas gravidity môže spôsobiť warfarínovú embryopatiu (fetálny warfarínový syndróm a malformácia CNS) –predovšetkým pri aplikácii v priebehu organogenézy (6. až 12. gestačný týždeň). 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.

Odhaduje sa, že warfarínová embryopatia sa vyskytuje pri jeho použití približne u 4 – 6 % tehotenstiev, pravdepodobnosť jej vzniku sa zvyšuje pri dávkach vyšších ako 5 mg denne. Kumarínové deriváty, kam patrí aj warfarín, sa spájajú so zvýšeným rizikom krvácania matky a dieťaťa a úmrtím plodu, najmä v čase a počas pôrodu. Z týchto dôvodov je warfarín kontraindikovaný počas 6.–12. týždňa gravidity a od 36. týždňa gravidity. V iných štádiách tehotenstva sa musí zvážiť riziko pre plod v porovnaní s rizikom pre matku aj plod, ak sa liečba nepodá. Pokiaľ je to možné, warfarín sa nemá podávať počas celého obdobia tehotenstva.

Antikoagulačná liečba počas gravidity sa musí plánovať individuálne a pod dohľadom skúseného špecialistu.

Dojčenie

Warfarín sa nevylučuje do mlieka a môže sa v priebehu dojčenia užívať.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Warfarín neovplyvňuje schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Frekvencia výskytu nežiaducich účinkov je stanovená nasledovne: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$), neznáme (z dostupných údajov).

Poruchy ciev	Časté	krvácanie
	Zriedkavé	kumarínová nekróza, syndróm purpurových prstov,
	Veľmi zriedkavé	vaskulitída
	Neznáme	cholesterolová embólia
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Veľmi zriedkavé	tracheálne kalcifikáty
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Časté	nauzea, vracanie, hnačka
Poruchy pečene a žlčových ciest	Veľmi zriedkavé	reverzibilné zvýšenie pečeňových enzýmov, cholestatická hepatitída
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Veľmi zriedkavé	reverzibilná alopecia, vyrážka
	Neznáme	kalcifylaxia
Poruchy obličiek a močových ciest	Neznáme	nefropatia súvisiaca s antiakoagulantami (pozri časť 4.4)
Poruchy reprodukčného systému	Veľmi zriedkavé	priapizmus

a prsníkov		
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Veľmi zriedkavé	alergické reakcie (väčšinou kožná vyrážka)

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 stúpa úmerne so vzostupom hodnoty INR nad terapeutické rozmedzie. Ak krvácanie nastane pri hodnote INR v cieľovom rozmedzí, treba zvyčajne pátat' po inom súčasne prítomnom ochorení.

Zriedkavou komplikáciou ($< 0,1\%$) liečby warfarínom je kumarínová nekróza. Spočiatku sa prejaví ako opuchnutá a stmavnutá kožná lézia, zvyčajne na dolných končatinách alebo v gluteálnej oblasti, môže však vzniknúť 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 etiológiu sa podieľa relatívny nedostatok proteínov C a S. Vrodený deficit týchto bielkovín vytvára predispozíciu k tomuto nežiaducemu účinku. Preto sa liečba u týchto pacientov musí začať spolu s aplikáciou heparínu a warfarín sa podáva v nízkej iniciálnej dávke. Ak sa vyskytnú komplikácie, warfarín sa prestane podávať a pokračuje sa v aplikácii heparínu až do vyhojenia lézií alebo do vytvorenia jazvy.

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

Pri priemernom predávkovaní, ktoré sa vyvinulo postupne, zvyčajne stačí, keď sa podávanie warfarínu preruší, kým sa hodnota INR upraví na želanú úroveň. Pri liečbe závažného predávkovania sa pre riziko krvácania neodporúča robiť výplach žalúdka. Opakovane sa podáva aktívne uhlie, ktoré zabráni vstrebávaniu a enterohepatálnemu obehu warfarínu. Po jeho aplikácii sa vitamín K musí podať parenterálne (i.v.). Ak sa objaví krvácanie, musí sa účinok warfarínu zrušiť podaním vitamínu K, koncentráty koagulačných faktorov alebo čerstvo mrazenej plazmy. Ak bude antikoagulačná terapia indikovaná aj v budúcnosti, nesmú sa podať vysoké dávky vitamínu K (viac ako 10 mg), aby sa predišlo rezistencii na warfarín, ktorá by mohla trvať až dva týždne.

Odporúčaný postup pri predávkovaní

Bez klinických prejavov krvácania	
Rozsah INR	Odporúčanie
$< 5,0$	Vynechať nasledujúcu dávku a po poklese INR na terapeutickú hladinu obnoviť jeho podávanie vyššou dávkou.
5,0–9,0	Vynechať 1–2 dávky warfarínu a po poklese INR na terapeutickú hladinu obnoviť jeho podávanie nižšou dávkou alebo vynechať 1 dávku a podať 1–2,5 mg vitamínu K perorálne.
$> 9,0$	Prerušiť warfarín a podať 3,0–5,0 mg vitamínu K perorálne.

Rýchle zrušenie účinku

Rozsah INR	Odporúčanie
5,0–9,0 a plánovaný chirurgický zákrok	Vynechať warfarín a podať 2–4 mg vitamínu K p.o. približne 24 hodín pred operáciou, neskôr sa môže pridať ďalších 1–2 mg perorálne.
> 20 alebo závažné krvácanie	Podať 10 mg vitamínu K v pomalejši i.v. infúzii. V závislosti od závažnosti stavu sa môže podať čerstvo zmrazená plazma alebo koncentrát koagulačných faktorov. V prípade potreby sa aplikácia vitamínu K opakuje každých 12 hodín.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antitrombotiká, antagonisty vitamínu K, ATC kód: B01AA03.

Warfarín, 4-hydroxykumarín, je antikoagulans, ktoré inhibuje syntézu koagulačných faktorov, závislú od vitamínu K. Z jeho izomérov je S-warfarín približne 5-krát účinnejší ako R-warfarín. Jeho mechanizmus účinku spočíva v schopnosti inhibovať redukciu a aktivitu vitamínu K v procese syntézy koagulačných faktorov II, IX, a X. V terapeutických dávkach redukuje syntézu koagulačných faktorov o 30–50 % a tiež oslabuje ich biologickú aktivitu. Úplná účinnosť sa dostavuje v priebehu 2–7 dní, počas ktorých sa koagulačné faktory postupne eliminujú z cirkulácie.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po perorálnom podaní dochádza k absorpcii, biologická dostupnosť je väčšia než 90 % a maximálnu koncentráciu v plazme warfarín dosiahne za 1,2 hodiny. Súbežne prijímaná potrava vstrebávanie predlžuje, ale nezmenšuje vstrebávané množstvo. Do určitej miery je prítomná enterohepatálna recirkulácia. Warfarín sa vo vysokej miere viaže na sérový albumín, voľná frakcia predstavuje približne 0,5–3 %. Distribučný objem je asi 0,14 l/kg. Warfarín prestupuje placentárnou bariérou, ale nepreniká do materského mlieka. Metabolizuje sa v pečeni, kde sa pomocou enzýmov CYP2C9 (S-warfarín) a CYP1A2 a CYP3A (R-warfarín) premieňa na neaktívne metabolity, ktoré sa vylučujú močom. Polčas eliminácie je 18–35 hodín pre S-warfarín a 20–70 hodín pre R-warfarín.

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 ÚDAJE

6.1 Zoznam pomocných látok

Warfarin PMCS 2 mg

monohydrát laktózy

kukurličný škrob

mikrokryštalická celulóza

koloidný bezvodý oxid kremičitý

stearát horečnatý

Warfarin PMCS 5 mg

monohydrát laktózy

kukurichný škrob
mikrokryštalická celulóza
koloidný bezvodý oxid kremičitý
stearát horečnatý
hlinitý lak azorubínu

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

5 rokov.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote do 25 °C.
Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

PVC/ALU blister, písomná informácia pre používateľa.

Veľkosť balenia:

Warfarin PMCS 2 mg: 50 alebo 100 tabliet.

Warfarin PMCS 5 mg: 50 alebo 100 tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

PRO.MED.CS Praha a.s., Telčská 377/1, Michle, 140 00 Praha 4, Česká republika

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Warfarin PMCS 2 mg: 16/0085/03-S

Warfarin PMCS 5 mg: 16/0086/03-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/DÁTUM PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 05. mája 2003

Dátum predĺženia registrácie: 09. septembra 2008

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

02/2026