

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Marevan 3 mg tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 3 mg natrijevega varfarinata.

Pomožna snov z znanim učinkom:

Vsaka tableta vsebuje laktozo monohidrat (kar ustreza 85,1 mg laktoze).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta

Svetlo modra (lahko lisasta), okrogla, ploščata, s posnetimi robovi, z oznako ORN 17, premera 7 mm. Tableta ima na eni strani zarezo. Tableta se lahko deli na enake odmerke.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

- Zdravljenje in preprečevanje globoke venske tromboze in pljučne embolije.
- Sekundarno preprečevanje miokardnega infarkta in preprečevanje tromboemboličnih zapletov (možganska kap ali sistemska embolija) po miokardnem infarktu.
- Preprečevanje tromboemboličnih zapletov (možganska kap ali sistemska embolija) pri bolnikih z atrijsko fibrilacijo, boleznijo srčnih zaklopk ali z umetnimi srčnimi zaklopkami.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Ciljno območje INR za peroralno antikoagulacijsko zdravljenje:

Preprečevanje tromboemboličnih zapletov pri bolnikih z umetnimi srčnimi zaklopkami: INR 2,5 - 3,5.
Druge indikacije: INR 2,0 - 3,0.

Odrasli:

Bolnikom z normalno telesno maso in spontanim INR < 1,2 dajemo po 10 mg varfarina 3 zaporedne dni. Z odmerjanjem nadaljujemo skladno s spodnjo preglednico, ki temelji na meritvah INR, izvedenih na četrti dan.

Pri ambulantnem zdravljenju in pri bolnikih s prirojenim pomanjkanjem proteina C ali proteina S (glejte poglavji 4.4 in 4.8) je priporočeni začetni odmerek 5 mg varfarina (*) tri zaporedne dni. Z odmerjanjem nadaljujemo skladno s spodnjo preglednico, ki temelji na meritvah INR, izvedenih na četrti dan.

Za starejše bolnike, za ljudi majhne rasti, za ljudi s spontanim INR > 1,2 ali za ljudi z boleznijo (glejte poglavje 4.4) ali na zdravljenju (glejte poglavje 4.5), ki vpliva na učinkovitost antikoagulacijskega zdravljenja, je priporočeni začetni odmerek 5 mg varfarina (*) dva zaporedna dneva. Z odmerjanjem nadaljujemo skladno s spodnjo preglednico, ki temelji na meritvah INR, izvedenih na tretji dan.

Dan	INR	Odmerek varfarina, mg/dan
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 enodnevna prekinitiv
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 enodnevna prekinitiv, nadaljevanje z 1,5 dvodnevna prekinitiv, nadaljevanje z 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>Tedenski odmerek varfarina</u> povečanje za 20 % povečanje za 10 % vzdrževanje odmerka zmanjšanje za 10 % prekinitiv do INR < 4,5, nadaljevanje z 20 % zmanjšanim odmerkom

Meritve INR izvajamo dnevno, dokler ne dosežemo stabilne ciljne vrednosti, kar običajno traja 5 do 6 dni od začetka zdravljenja. Intervale meritev INR podaljšujemo tedensko do 4-tedenskega meritvenega intervala. Interval meritev INR mora biti krajši od 4 tednov, če se INR vrednosti močno spreminjajo, ali če ima bolnik jetrno obolenje ali bolezen, ki vpliva na absorpcijo vitamina K. Pri uvajanju novega zdravljenja ali opuščanju starega je treba pogosteje določati INR. Pri dolgotrajnem zdravljenju tedensko prilagajamo odmerjanje glede na preglednico zgoraj. Če moramo odmerek prilagoditi, je treba naslednjo meritev INR izvesti po 1 ali 2 tednih od prilagoditve odmerka. V nadaljevanju se intervale ponovno lahko podaljša tako, da se doseže 4-tedenski meritveni interval.

Pediatrična populacija

Podatkov iz nadzorovanih kliničnih preskušanj je zelo malo. Zdravljenje z varfarinom ni priporočljivo pri novorojenčkih zaradi tveganja sočasnega pomanjkanja vitamina K. Začetno in nadaljevalno antikoagulacijsko zdravljenje pri otrocih izvajajo pediatri. Odmerjanje lahko prilagodimo glede na spodnjo preglednico.

I Dan 1	Če je začetni INR od 1,0 do 1,3, je začetni odmerek = 0,2 mg/kg p.o.
II Začetno odmerjanje 2 do 4 dni, če je INR 1,1 do 1,3 1,4 do 1,9 2,0 do 3,0 3,1 do 3,5 > 3,5	Začetek zdravljenja Ponovimo začetni odmerek 50 % začetnega odmerka 50 % začetnega odmerka 25 % začetnega odmerka Prekinitvev do INR < 3,5, nadaljevanje s 50 % nižjim odmerkom od prejšnjega
III Vzdrževalno odmerjanje, če je INR 1,1 do 1,4 1,5 do 1,9 2,0 do 3,0 3,1 do 3,5 > 3,5	Začetek zdravljenja (tedenski odmerek) Povečanje za 20 % odmerka Povečanje za 10 % odmerka Brez spremembe Zmanjšanje za 10 % odmerka Prekinitvev do INR < 3,5, nadaljevanje z 20 % nižjim odmerkom od prejšnjega

Elektivna operacija

Pred, med in po operaciji lahko antikoagulacijsko zdravljenje izvajamo sledeče (če je potreben nujen preobrat peroralnega antikoagulacijskega učinka, glejte poglavje 4.9).

INR določimo en teden pred načrtovano operacijo.

Zdravljenje z varfarinom prekinemo 1 do 5 dni pred operacijo. Če pri bolniku obstaja veliko tveganje za pojav tromboze, moramo preventivno subkutano uporabiti heparin z nizko molekulsko maso.

Trajanje prekinitve zdravljenja z varfarinom je odvisno od INR. Z varfarinom prekinemo

- 5 dni pred operacijo, če je INR > 4,0
- 3 dni pred operacijo, če je INR = 3,0 do 4,0
- 2 dni pred operacijo, če je INR = 2,0 do 3,0.

INR določimo zvečer pred operacijo in peroralno ali intravensko uporabimo 0,5 do 1 mg vitamina K, če je INR > 1,8.

Na dan operacije moramo upoštevati potrebo po infuziji z nefrakcioniranim heparinom ali po preventivnem zdravljenju s heparinom z nizko molekulsko maso.

S subkutano uporabo heparina z nizko molekulsko maso nadaljujemo 5 do 7 dni po operaciji sočasno s ponovnim zdravljenjem z varfarinom.

Zvečer, na dan manjše operacije in na dan, ko bolnik po večji operaciji prejme enteralno prehrano, nadaljujemo z vzdrževalnim odmerkom varfarina.

Starejši: Starejši bolniki potrebujejo manjše odmerke kot mlajši odrasli. Starost ne vpliva na farmakokinetiko varfarina. Zahteva po zmanjšanem odmerku zdravila je posledica farmakodinamičnih sprememb.

Zmanjšano delovanje ledvic: Bolniki z zmanjšanim delovanjem ledvic lahko potrebujejo bodisi manjše ali večje odmerke varfarina, kar je odvisno od drugih sočasnih bolezni, ki jih imajo (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Zmanjšano delovanje jeter: Bolniki z zmanjšanim delovanjem jeter lahko potrebujejo manjše odmerke varfarina, ker lahko zmanjšano delovanje jeter okrepi učinek varfarina prek zaviranja sinteze koagulacijskih faktorjev in zmanjšanja presnove varfarina (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

4.3 Kontraindikacije

- Prvo tromesečje in zadnji štirje tedni nosečnosti (glejte tudi poglavje 4.6),
- nagnjenje h krvavitvam (von Willebrandova bolezen, hemofilija, trombocitopenija in moteno delovanje krvnih ploščic),
- huda jetrna insuficienca in jetrna ciroza,
- nezdravljena ali nenadzorovana hipertenzija,
- nedavna intrakranialna krvavitev; stanja z nagnjenjem k intrakranialni krvavitvi, npr. anevrizme možganskih arterij,
- nagnjenje h pogostim padcem zaradi nevroloških ali drugih bolezenskih stanj,
- operacija centralnega živčnega sistema ali oči,
- stanja z nagnjenjem h gastrointestinalnim krvavitvam ali h krvavitvam urinarnega trakta, npr. zapleti zaradi predhodnih gastrointestinalnih krvavitev, divertikulitis ali malignomi,
- infekcijski endokarditis (glejte tudi poglavje 4.4) ali perikardni izliv,
- demenca, psihoze, alkoholizem in druge situacije, pri katerih komplanca ni zadovoljiva in antikoagulacijskega zdravljenja ni mogoče izvajati varno,
- preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1,
- sočasna uporaba šentjanževke (*Hypericum perforatum*).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Če je potreben hiter antitrombotični učinek, moramo zdravljenje začeti s heparinom. Zdravljenje s heparinom s sočasnim zdravljenjem z varfarinom nadaljujemo vsaj 5 do 7 dni, dokler INR ni na ciljnih vrednostih (glejte poglavje 4.2) vsaj dva dni.

Interakcije

Pri sočasni uporabi varfarina z drugimi zdravili, zdravili rastlinskega izvora ali prehranskimi dodatki obstaja veliko tveganje za medsebojna delovanja. Zato je priporočljivo okrepljeno nadziranje bolnikovega odziva na zdravljenje z varfarinom, če mu med zdravljenjem z varfarinom uvedete ali ukinete kakšno drugo zdravilo (glejte poglavje 4.5).

Genetske različice

Odziv in zahtevani odmerki varfarina so odvisni od genetskih različic v genih za CYP2C9 in VKORC1, znani so namreč multipli aleli obeh genov in klinične značilnosti posameznega bolnika (npr. starost, višina, telesna masa). Glede na genotip bolnika je lahko potrebna prilagoditev odmerka. Bolniki, ki so razvrščeni v skupino slabih CYP2C9 metabolizatorjev, običajno potrebujejo manjše začetne in vzdrževalne odmerke zdravila (glejte poglavje 5.2).

Rezistenca

Rezistenca na varfarin je zelo redek pojav. O tem so bila objavljena le posamezna poročila. Ti bolniki potrebujejo 5 do 20-krat večje odmerke varfarina, da se doseže terapevtski odziv. Če je odziv bolnika na zdravljenje z varfarinom slab, je treba izključiti druge bolj verjetne razloge: slabo sodelovanje bolnika, interakcije z drugimi zdravili ali s hrano in tudi laboratorijske napake.

Kumarinska nekroza

Da se izognemo kumarinski nekrozi (glejte poglavje 4.8) pri bolnikih s prirojenim pomanjkanjem antitrombotičnega proteina C ali S, jih moramo najprej zdraviti s heparinom. Pri sočasnem zdravljenju z varfarinom začetni odmerki ne smejo presegati 5 mg. Zdravljenje s heparinom moramo nadaljevati 5 do 7 dni, kot je opisano v prejšnjem odstavku.

Starejši bolniki

Posebna previdnost je potrebna pri zdravljenju starejših bolnikov. Zagotoviti moramo bolnikovo sodelovanje in njegovo sposobnost, da natančno upošteva pravila glede odmerjanja zdravila. Pri starejših sta presnova varfarina v jetrih kot tudi tvorba faktorjev strjevanja krvi upočasnjeni. To ima

lahko zelo hitro za posledico prekomeren učinek varfarina. Zdravljenje moramo začeti previdno (glejte poglavje 4.2).

Kirurški posegi

Izdrtje zob se lahko običajno opravi pri vrednostih INR od 2 do 2,2. Tudi pri drugih kirurških posegih je potrebna previdnost in je treba vrednost INR prilagoditi tako, da bo primerna posegu.

Prehrana

Izogibati se je treba izrazitim spremembam v prehranskih navadah, ker lahko količina vitamina K v hrani vpliva na zdravljenje z varfarinom. Okoliščine oz. stanja, ki lahko vplivajo na zdravljenje, so na primer prehod na vegetarijansko prehrano, skrajna dieta, depresija, bruhanje, driska in steatoreja ali malabsorpcija iz kakršnikoli drugih razlogov.

Krvavitve

Če med zdravljenjem z varfarinom pride do krvavitve, je treba posumiti na lokalne vzroke, ne glede na trenutno vrednost INR. Krvavitev iz prebavil je lahko na primer posledica ulkusa ali tumorja, krvavitev iz sečil pa lahko nastane zaradi tumorja ali okužbe.

Posebna stanja

Hipertiroza, povišana telesna temperatura in dekompenzirana srčna insuficienca lahko povečajo učinek varfarina. Pri hipotirozi je lahko učinek varfarina zmanjšan. Pri zmerni jetrni insuficienci je učinek varfarina povečan. Pri ledvični insuficienci in nefrotskem sindromu je povečan delež prostega varfarina v plazmi, kar lahko odvisno od bolnikove komorbidnosti poveča ali zmanjša učinek varfarina. V vseh teh primerih moramo klinično stanje bolnika in INR vrednosti skrbno nadzorovati.

Nefropatija, povezana z antikoagulanti

Pri bolnikih s spremenjeno glomerulno filtracijo ali anamnezo ledvične bolezni se lahko pojavi akutna okvara ledvic, morebiti v povezavi z epizodami čezmerne antikoagulacije in hematurije. Poročali so o nekaj primerih pri bolnikih, ki predhodno niso imeli ledvične bolezni. Pri bolnikih s supratrapevtsko vrednostjo mednarodnega normaliziranega razmerja (INR) in hematurijo (vključno z mikroskopsko) se priporoča skrbno spremljanje, vključno z oceno delovanja ledvic.

Kalcifilaksa

Kalcifilaksa je redek sindrom vaskularne kalcifikacije s kožno nekrozo, ki je povezana z visoko stopnjo umrljivosti. To stanje opazimo predvsem pri bolnikih s končno odpovedjo ledvic na dializi ali pri bolnikih z znanimi dejavniki tveganja, kot so pomanjkanje proteina C ali S, hiperfosfatemija, hiperkalcemija ali hipoalbuminemija. O redkih primerih kalcifilakse so poročali pri bolnikih, ki jemljejo varfarin tudi v odsotnosti ledvične bolezni. V primeru postavljene diagnoze za kalcifilakso, je treba začeti z ustreznim zdravljenjem in razmisliti o prekinitvi zdravljenja z varfarinom.

Zaradi lokalnih in regionalnih priporočil zdravljenja in različnih bioanaliznih metod lahko pride do razlik v terapevtskih vrednostih INR.

Pomožne snovi

Tablete vsebujejo laktozo (v obliki monohidrata) (glejte poglavje 2). Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Varfarin ima ozko terapevtsko okno in previdnost je potrebna pri sočasni uporabi vseh drugih zdravil. Za vsako novo sočasno zdravljenje je treba preučiti posamezne informacije o zdravilu za podrobna navodila glede prilagajanja odmerka varfarina in spremljanja zdravljenja. Če informacije niso na voljo,

je treba razmisliti o možnosti interakcije. Ob uvedbi kakršnega koli novega zdravljenja je treba razmisliti o podrobnejšem spremljanju bolnika, če obstaja kakršen koli dvom glede obsega interakcije.

Varfarin je mešanica enantiomerov. R-varfarin se presnavlja predvsem s CYP1A2 in CYP3A4, S-varfarin pa predvsem s CYP2C9.

Zdravila, ki kot substrati tekmujejo za te citokrome ali zavirajo njihovo delovanje, lahko zvišajo plazemsko koncentracijo varfarina in vrednost INR ter s tem potencialno povečujejo tudi tveganje za krvavitve. Pri sočasni uporabi tovrstnih zdravil bo torej lahko potrebno zmanjšanje odmerka varfarina ter okrepljeno nadziranje bolnika.

Po drugi strani pa lahko zdravila, ki inducirajo te presnovne poti, zmanjšujejo plazemske koncentracije varfarina in vrednost INR ter tako potencialno zmanjšajo njegovo učinkovitost. Pri sočasni uporabi tovrstnih zdravil je torej lahko potrebno povečanje odmerka varfarina ter okrepljeno nadziranje bolnika.

V naslednji preglednici so podane nekatere smernice o pričakovanem učinku drugih zdravil na varfarin.

Drugo zdravilo	Učinek njegove uvedbe	Učinek njegove ukinitve
Induktorji CYP1A2, CYP2C9 ali CYP3A4	Zmanjšanje plazemske koncentracije varfarina s tveganjem za subterapevtski učinek zdravljenja.	Povečanje plazemske koncentracije varfarina s tveganjem za supratrapevtski učinek zdravljenja.
Zaviralci (substrati za) CYP1A2, CYP2C9 ali CYP3A4	Povečanje plazemske koncentracije varfarina s tveganjem za supratrapevtski učinek zdravljenja.	Zmanjšanje plazemske koncentracije varfarina s tveganjem za subterapevtski učinek zdravljenja.

* Pri snoveh, ki delujejo kot induktorji, lahko opisani učinek traja več tednov po njihovi ukinitvi.

Na absorpcijo ali enterohepatično cirkulacijo varfarina lahko vplivajo nekatera zdravila, npr. holestiramin. Poteče lahko indukcija (npr. antiepileptiki ali antituberkulotiki) ali inhibicija (npr. amiodaron ali metronidazol) metabolizma varfarina v jetrih. Prav tako je treba upoštevati prekinitev indukcije ali inhibicije.

Varfarin je lahko izrinjen z vezavnih mest na plazemskih proteinih, kar poveča delež prostega varfarina, pri bolnikih, ki nimajo odpovedi jeter, se povečata metabolizem in eliminacija, kar ima za posledico zmanjšan učinek.

Zdravila, ki vplivajo na krvne ploščice in primarno hemostazo (npr. acetilsalicilna kislina, klopidogrel, tiklopidin, dipiridamol, tirofiban, neposredni peroralni antikoagulanti, kot sta dabigatran in apiksaban, ter večina nesteroidnih protivnetnih zdravil), imajo lahko za posledico farmakodinamske interakcije in povzročijo pri bolniku nagnjenje k hudim zapletom zaradi krvavitev. Penicilini imajo v velikih odmerkih enak učinek na primarno hemostazo.

Anabolni steroidi, azapropazon, eritromicin in nekateri cefalosporini neposredno zmanjšajo od vitamina K odvisno sintezo faktorjev strjevanja krvi in povečajo učinek varfarina. Velik vnos vitamina K s hrano zmanjša učinek varfarina. Zmanjšana absorpcija vitamina K, npr. zaradi diareje, lahko poveča učinek varfarina. Bolniki, ki ne uživajo dovolj hrane, ki vsebuje vitamin K, so odvisni od vitamina K₂, katerega tvorijo črevesne bakterije. Pri teh bolnikih lahko mnogi antibiotiki zmanjšajo sintezo vitamina K₂, kar vodi do povečanega učinka varfarina. Prekomerna uporaba alkohola in sočasna odpoved jeter povečata učinek varfarina. Kinin, katerega vsebuje osvežilna pijača tonik, lahko poveča učinek varfarina.

Zaviralci proteaz (npr. ritonavir, lopinavir) lahko spremenijo plazemske koncentracije varfarina. Z uvedbo sočasnega zdravljenja je priporočljivo pogosto spremljanje INR.

Antidepresivi iz skupin SNRI (npr. venlafaksin, duloksetin) in SSRI (npr. fluoksetin, sertralin) lahko povečajo tveganje za krvavitve pri sočasni uporabi z varfarinom.

Sok iz brusnic in drugi proizvodi iz brusnic lahko zvečajo učinek varfarina in se morajo bolniki izogibati sočasnemu jemanju.

Če je treba bolniku, ki se zdravi z varfarinom, začasno lajšati bolečino, je priporočljivo zdravljenje s paracetamolom ali opioidi.

Varfarin lahko poveča učinek peroralnih antidiabetikov (sulfonilurea).

Poročali so, da naslednja zdravila spremenijo učinek varfarina (ta seznam ni popoln):

Povečan učinek:

Vsa nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID) in antikoagulanti

Analgetiki: dekstropropoksifen, paracetamol (učinek se pojavi po 1 ali 2 tednih neprekinjene uporabe), tramadol

Antiaritmički: amiodaron, propafenon, kinidin

Zdravila proti bakterijam: amoksicilin, azitromicin, cefaleksin, cefamandol, cefmenoksim, cefmetazol, cefoperazon, cefuroksim, kloramfenikol, ciprofloksacin, klaritromicin, klindamicin, doksiciklin, eritromicin, gatifloksacin, grepafloksacin, izoniazid, latamoksef, levofloksacin, metronidazol, moksifloksacin, nalidiksna kislina, norfloksacin, ofloksacin, roksitromicin, sulfafurazol, sulfametizol, sulfametoksazol-trimetoprim, sulfafenazol, tetraciklin

Zdravila proti glivicam: azolni antimikotiki (npr. flukonazol, itrakonazol, ketokonazol in mikonazol (tudi oralni gel))

Zdravila proti protinu: alopurinol, sulfipirazon

Antineoplastične in imunomodulatorne učinkovine: kapecitabin, ciklofosamid, etopozid, fluorouracil, flutamid, ifosfamid, leflunomid, mesna, metotreksat, sulofenur, tamoksifen, tegafur, zaviralci EGFR (npr. gefitinib), monoklonska protitelesa (npr. trastuzumab)

Srčnožilna zdravila: digoksin, metolazon, propranolol

Gastrointestinalna zdravila: cimetidin, zaviralci protonske črpalke (npr. omeprazol)

Zdravila za uravnavanje maščob: bezafibrat, klofibrat, fenofibrat, fluvastatin, gemfibrozil, lovastatin, simvastatin

Vitamini: vitamin A, vitamin E

Ostali: karboksirudin, kloralhidrat, kodein, disulfiram, etakrinska kislina, fluvoksamin, cepivo proti influenci, interferon alfa in beta, fenitoin, progvanil, kinin, (anabolni in androgeni) steroidni hormoni, ščitnični hormoni, troglitazon, valprojska kislina, zafirlukast

Obstajajo poročila, ki kažejo na to, da noskapin kot tudi hondroitinsulfat lahko povečata vrednosti INR pri bolnikih, ki prejemajo varfarin.

Pri bolnikih, ki so jemali glukozamin in peroralne antagoniste vitamina K, so poročali o povečanih vrednostih INR. Bolnike, ki se zdravijo s peroralnimi antagonisti vitamina K, je zato treba pozorno spremljati v času uvedbe ali prekinitve zdravljenja z glukozaminom.

Zmanjšan učinek:

Zdravila proti bakterijam: kloksacilin, dikloksacilin, flukloksacilin, nafcilin, rifampicin

Zdravila proti epilepsiji: karbamazepin, fenobarbital, primidon

Antineoplastične in imunomodulatorne učinkovine: azatioprin, ciklosporin, merkaptopurin, mitotan

Anksiolitični sedativi, hipnotiki in antipsihotiki: barbiturati, klordiazepoksid

Diuretiki: klortalidon, spironolakton

Ostali: aminoglutetimid, holestiramin, dizopiramid, grizeofulvin, mesalazin, nevirapin, trazodon, aprepitant, bosentan, vitamin C

Zdravila rastlinskega izvora lahko povečajo učinek varfarina, npr. ginko (*Ginkgo biloba*), česen (*Allium sativum*), dong quai (*Angelica sinensis*, vsebuje kumarine), papaja (*Carica papaya*), danshen (*Salvia miltiorrhiza*, zmanjša izločanje varfarina) ali pa zmanjšajo učinek varfarina, npr. ginseng (*Panax spp.*). Učinek varfarina se lahko zmanjša pri sočasni uporabi rastlinskih pripravkov s šentjanževko (*Hypericum perforatum*). Šentjanževka namreč povzroči indukcijo encimov za presnovo učinkovin. Rastlinske pripravke, ki vsebujejo šentjanževko, zato ne smemo uporabljati sočasno z varfarinom. Indukcija encimov lahko traja še 2 tedna po prekinitvi zdravljenja s šentjanževko. Če bolnik že jemlje šentjanževko je treba preveriti INR in prekiniti zdravljenje s šentjanževko. INR moramo skrbno spremljati, saj se lahko poviša ob prekinitvi zdravljenja s šentjanževko. Odmerek varfarina bo morda treba prilagoditi.

Med zdravljenjem z varfarinom je treba prehranske dodatke jemati previdno.

Uživanje hrane, ki vsebuje vitamin K, mora biti med zdravljenjem z varfarinom kolikor je mogoče uravnoteženo. Najbogatejši vir vitamina K predstavljajo zelena zelenjava in listi, kot so: list amaranta, avokado, brokoli, brstični ohrovt, zelje, ogrščično olje, list čajote (bodičasta bučka), drobnjak, koriander, olupek kumare (ne velja za olupljeno kumaro), endivija, ohrovt, kivi, zelena solata, list mete, list gorčice, olivno olje, peteršilj, grah, pistacija, nori alge, list špinače, spomladanska čebulica, soja, sojino olje, listi čajevca (ne velja za čaj), listi repe ali vodna kreša.

Kajenje lahko zveča očistek varfarina, zato bodo kadilci morda potrebovali nekoliko večje odmerke kot nekadilci. Po drugi strani pa lahko prenehanje kajenja poveča učinke varfarina. Zaradi tega je nujno skrbno spremljati INR, če začne kronični kadilec kajenje opuščati.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Varfarin prehaja skozi posteljico. Uporaba varfarina je kontraindicirana v prvem trimesečju nosečnosti, ker so pri njegovi uporabi v času zgodnje nosečnosti poročali o teratogenih učinkih (fetalnem varfarinskem sindromu in malformacijah CZS). Za fetalni varfarinski sindrom so značilni hipoplazija nosu, ki se kaže v predelih epifize, hipoplazija udov, atrofija vidnega živca, mikrocefalija, zastoj rasti in duševna manjrazvitost, pa tudi katarakta, ki lahko vodi do popolne ali delne slepote. Uporaba varfarina je kontraindicirana tudi v zadnjih štirih tednih nosečnosti, ker so bili kumarinski derivati povezani s povečanim tveganjem za krvavitve pri materi in plodu ter smrtjo ploda, še posebej med porodom. Če je le mogoče, se je treba izogibati uporabi varfarina skozi celotno obdobje nosečnosti.

V posebnih primerih lahko bolnika napotite zdravniku specialistu.

Dojenje

Varfarin se ne izloča v materino mleko. Med zdravljenjem z varfarinom lahko mati nadaljuje z dojenjem.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Varfarin ne vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Pogostnost neželenih učinkov:

Zelo pogosti ($\geq 1/10$)

Pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

Občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)

Redki ($\geq 1/10,000$ do $< 1/1000$)

Zelo redki ($< 1/10,000$)

Neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki	Neznana
Žilne bolezni		krvavitve		kumarinska nekroza, sindrom modro-vijoličnega palca	vaskulitis	
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora					kalcifikacija sapnika	
Bolezni prebavil		slabost, bruhanje, diareja				
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov					reverzibilno povišanje jetrnih encimov, holestatski hepatitis	
Bolezni kože in podkožja					reverzibilna alopecija, izpuščaj	kalcifikacija
Bolezni sečil						nefropatija, povezana z antikoagulanti (glej poglavje 4.4.)
Motnje reprodukcije in dojk					priapizem	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije					alergijske reakcije (običajno se kažejo kot kožni izpuščaj)	
Preiskave					holesterolna embolija	

Pogosti (1–10 %) neželeni učinki, o katerih so poročali pri zdravljenju z varfarinom, so zapleti zaradi krvavitve. Skupen odstotek vseh krvavitve je 8 % na leto, od tega manjše krvavitve (6 % na leto), hude krvavitve (1 % na leto) in smrtne (0,25 % na leto). Najpogostejši faktor tveganja za nastanek intrakranialnih krvavitve je nezdravljena ali nenadzorovana hipertenzija. Verjetnost krvavitve se povečuje s significantnim naraščanjem INR nad ciljno vrednost. Če se krvavitve pojavijo, ko je INR znotraj ciljnega območja, je običajno prisotno še drugo obolenje, ki ga je treba raziskati.

Nekroza, ki je značilna za kumarine, je redek (< 0,1 %) zaplet pri zdravljenju z varfarinom. Na začetku se pokaže kot otekanje s temnimi kožnimi lezijami običajno na spodnjih okončinah ali zadnjici, lahko pa se pojavi tudi drugje. Kasneje postanejo lezije nekrotične. 90 % bolnikov je žensk. Lezije se pojavijo med 3. do 10. dnevom zdravljenja, vzrok za njihov nastanek pa je lahko relativno pomanjkanje antitrombotičnih proteinov C in S. Prirojeno pomanjkanje teh proteinov lahko povzroči nagnjenost k zapletom. Zato je treba zdravljenje z varfarinom pri teh bolnikih začeti sočasno s

heparinom in uporabiti nizke začetne odmerke varfarina. Če se pojavijo zapleti, je treba zdravljenje z varfarinom prekiniti, zdravljenje s heparinom pa nadaljevati, dokler se lezije ne zacelijo ali zabrazgotinijo.

Sindrom modro-vijoličnega palca je še redkejši zaplet pri zdravljenju z varfarinom. Bolniki so običajno moški z arteriosklerozo. Varfarin naj bi povzročal krvavitve na ateromatoznih plakih, kar vodi do mikroembolije. Na koži palcev in podplatih se pojavijo simetrične modro-vijolične lezije, ki povzročajo pekočo bolečino. Zdravljenje z varfarinom je treba prekiniti in kožne lezije običajno počasi izginejo.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke
Sektor za farmakovigilanco
Nacionalni center za farmakovigilanco
Slovenčeva ulica 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: +386 (0)8 2000 500
Faks: +386 (0)8 2000 510
e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si
spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Podatki o toksičnosti zdravila so si nasprotujoči. Potencialno toksičen odmerek za otroke je 0,5 mg/kg. Najmanjši smrtni odmerek za odrasle, o katerem so poročali, je bil od 6 do 15 mg/kg.

Simptomi: Vsi simptomi so posledica motenj strjevanja krvi. Možni so simptomi krvavitve iz skoraj vsakega organa, v nekaterih primerih pa so lahko edini izsledki le patološki laboratorijski izvidi. V nekaterih primerih so med simptomi manjše krvavitve, npr. krvavitve iz sluznice, hematurija. Izrazita zastrupitev lahko npr. vodi do pojavnosti hemoptize, hematemeze, melene, petehij, ekhimoz, intrakranialnih krvavitev ali hemoragičnega šoka.

Zdravljenje: Če je upravičeno, lahko uporabite izpiranje želodca in dajanje aktivnega oglja. Nekaj dni je treba pri bolniku spremljati vrednost INR. Na podlagi testov koagulacije in kliničnih simptomov lahko date 10 mg vitamina K intravensko 1 do 4-krat na dan (pri otrocih, mlajših od 12 let, pa polovico tega odmerka). V primeru hude zastrupitve uporabite večje odmerke vitamina K, v primeru hude krvavitve pa dodajte koagulacijske faktorje v obliki plazme (najbolje svežo zamrznjeno plazmo) ali pa koncentrata koagulacijskih faktorjev (koncentrat protrombinskega kompleksa) ter morda še traneksamsko kislino. Če ste v dvomu, se vedno posvetujte z lokalnim hematologom ali s centrom za zastrupitve. Bolnikom na antikoagulantni terapiji in tistim, pri katerih popoln preobrat antikoagulacijskega učinka ni zaželen, pa dajte samo koagulacijske faktorje (brez vitamina K).

Razpolovna doba varfarina je od 20 do 55 ur. Pri prevelikem odmerjanju je torej potrebno daljše opazovanje bolnika in zdravljenje z vitaminom K. V spodnji preglednici so podani ukrepi za zdravljenje prevelikega odmerjanja:

Klinično stanje bolnika	Prilagoditev odmerka in drugo zdravljenje
Ni krvavitev, INR > 4	Počakajte 1 dan. Prilagodite odmerek zdravila.
Ni krvavitev, INR > 6	Počakajte 1 do 2 dni. Prilagodite odmerek zdravila. Ponovna kontrola v kratkem.

Ni krvavitev, INR > 8	Po potrebi dajte bolniku vitamin K v odmerku od 1 do 2 mg i.v. ali p.o. Počakajte 2 dni, kontrola naslednji dan. Prilagodite odmerek zdravila.
Manjše krvavitve	Z varfarinom počakajte 1 do 2 dni. Bolniku lahko date vitamin K, kot je navedeno zgoraj.
Hude krvavitve	Hitro zmanjšajte INR na 1,5 do 1,6. Ocenjujejo, da 10 ml/kg sveže zamrznjene plazme zmanjša vrednost INR s 7 na 4 oziroma s 4 na 2,2. Ena enota koncentrata koagulacijskih faktorjev ustreza 1 ml plazme. Njegov učinek je trenuten, vendar po 6 urah upade. Če je mogoče učinek varfarina suspendirati, dajte bolniku sočasno 5 do 10 mg vitamina K (i.v.) s plazmo ali s koncentratom koagulacijskih faktorjev. Če pričakujete, da boste zdravljenje z varfarinom nadaljevali, pa uporabite manjši odmerek vitamina K (od 2 do 5 mg). Da začne vitamin K učinkovati, traja od 6 do 12 ur, njegov največji učinek pa je dosežen po 24 urah.
Zastrupitev	Če bolnik krvavi, glejte zgoraj. Bolniku dajte 10 mg vitamina K od 3 do 4-krat na dan, dokler ne ocenite, da je bil učinek varfarina izničen. Tovrstno zdravljenje lahko traja več dni.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Antitrombotiki, antagonisti vitamina K, oznaka ATC: B01AA03.

Zdravilo Marevan vsebuje natrijev varfarinat, ki je sintetičen kumarinski antikoagulant. Natrijev varfarinat je topna sol in se razlikuje od drugih pripravkov iz te skupine po tem, da ga je mogoče dajati tako peroralno kot parenteralno.

Varfarin doseže svoj antikoagulantni učinek s kompetitivno blokado (vitamin K epoksid reduktaze in vitamin K reduktaze) redukcije vitamina K in njegovega 2,3 epoksida v vitamin KH_2 . Vitamin KH_2 je potreben za to, da se lahko nekateri od vitamina K odvisni koagulacijski proteini (protrombinski faktor VII, IX in X) karboksilirajo z gama glutaminsko kislino in tako postanejo koagulacijsko aktivni. To v podobni meri vpliva tudi na naravna, od vitamina K odvisna zaviralca strjevanja krvi, t.j. protein C in njegov kofaktor protein S. Prek zaviranja pretvorbe vitamina K vodi zdravljenje z varfarinom do tega, da jetra izdelujejo in izločajo le delno karboksiliran in dekarboksiliran koagulacijski protein. Razpolovni čas koagulacijskih faktorjev se giblje med 4 do 7 urami za faktor VII in 50 urami za faktor II. To pomeni, da sistem prvič doseže novo ravnovesje šele po nekaj dneh. Učinkovita preventiva tromboze je običajno dosežena po 5 dneh zdravljenja, terapevtski učinek zdravila pa postopoma upada v času 4 do 5 dni po zaključku zdravljenja. Antikoagulantno delovanje varfarina lahko uravnotežimo z uporabo manjšega odmerka vitamina K, medtem ko lahko večji odmerki vodijo do rezistence za varfarin, ki lahko traja tudi dlje kot en teden. Na učinek varfarina lahko vplivajo farmakodinamski faktorji, pa tudi farmakokinetični, kot sta absorpcija in presnovni očistek, kar pomeni, da ima lahko isti odmerek različne učinke pri različnih ljudeh. Nekateri ljudje so lahko rezistentni nanj in potrebujejo celo 5 do 10-krat večji odmerek od običajnega, nemali odstotek ljudi pa potrebuje samo zelo majhne odmerke. Upoštevati je treba možno povezavo med genetsko različico v CYP2C9 in VKORC1, občutljivostjo in rezistenco na varfarin (glejte poglavje 4.4).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Varfarin je racemna mešanica (S)-varfarina in (R)-varfarina. S-varfarin je po svojem antikoagulantnem delovanju od 2 do 5-krat močnejši od R oblike. Kinetika varfarina ni odvisna od odmerka.

Absorpcija

Varfarin se absorbira hitro in popolnoma.

Porazdelitev

Porazdelitveni volumen varfarina je sorazmerno majhen, njegov navidezni porazdelitveni volumen znaša 0,14 l/kg. Varfarin se močno veže na beljakovine in ima kar 98 % do 99 % stopnjo vezave nanje.

Izločanje

Varfarin se skoraj popolnoma odstranjuje iz telesa s presnovo do neaktivnih presnovkov. (R)-varfarin se med drugim presnavlja s CYP1A2, CYP3A4 in karbonil reduktazo, medtem ko se (S)-varfarin presnavlja skoraj popolnoma s polimorfnim encimom CYP2C9. Polimorfizem CYP2C9, ki povzroča precejšnje razlike med posamezniki v zmožnosti presnavljanja S-varfarina, pomeni, da lahko dajanje istega odmerka vodi do velikih razlik v doseženih koncentracijah S-varfarina. Razpolovni čas R-varfarina se giblje med 37 in 89 urami, pri S-varfarinu pa se giblje med 21 in 43 urami. Študije radioaktivno označenega varfarina so pokazale, da se v seč izloči do 90 % peroralnega odmerka, predvsem v obliki presnovkov. Po zaključku zdravljenja z varfarinom se vrednost protrombina normalizira po približno 4 do 5 dneh.

Posebne skupine bolnikov

Starejši: Omejeni podatki, ki so na voljo, kažejo, da farmakokinetika varfarina ni odvisna od bolnikove starosti (glejte poglavje 4.2).

Zmanjšano delovanje ledvic: Ni videti, da bi ledvični očistek varfarina vplival na njegovo antikoagulantno delovanje. Pri bolnikih z zmanjšanim delovanjem ledvic torej ni treba prilagoditi začetnega odmerka varfarina (glejte poglavje 4.4).

Zmanjšano delovanje jeter: Zmanjšano delovanje jeter lahko okrepi delovanje varfarina prek zaviranja sinteze koagulacijskih faktorjev in zmanjšanja presnove varfarina (glejte poglavji 4.2 in 4.3).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Študije na živalih so pokazale, da je varfarin teratogen. Medtem ko predklinični podatki o varnosti, ki so na razpolago, ne kažejo posebne pomembnosti za človeka.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

laktoza monohidrat
koruzni škrob
želatina
magnezijev stearat
indigotin (E132)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C. Shranjujte v originalni ovojnini.

Lonček shranjujte tesno zaprt in v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo in vlago.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Bel plastičen lonček (polietilen z visoko gostoto) s kapsulo sušilnega sredstva, zaprt z navojno zaporko z zaščito pred nedovoljenim odpiranjem (polietilen z visoko gostoto).
Velikost pakiranja: 30 in 100 tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Orion Corporation
Orionintie 1
FI-02200 Espoo
Finska

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/08/00968/001 (3 mg, 30 tablet)
H/08/00968/002 (3 mg, 100 tablet)

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 11.01.2008
Datum zadnjega podaljšanja: 11.09.2008

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

17.02.2022