

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Marevan 3 mg tablete

Marevan 5 mg tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

3 mg tableta: 1 tableta vsebuje 3 mg natrijevega varfarinata.

5 mg tableta: 1 tableta vsebuje 5 mg natrijevega varfarinata.

Pomožne snovi: laktoza monohidrat (3 mg tableta: laktoza monohidrat, ki vsebuje 85,1 mg laktoze, 5 mg tableta: laktoza monohidrat, ki vsebuje 84,6 mg laktoze).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Tableta.

3 mg tableta: svetlo modra (lahko lisasta), okrogla, ploščata, s posnetimi robovi, z oznako ORN 17, premera 7 mm. Tableta ima na eni strani zarezo.

5 mg tableta: roza (lahko lisasta), okrogla, ploščata, s posnetimi robovi, z oznako ORN 18, premera 7 mm. Tableta ima na eni strani zarezo.

Tableta se lahko deli na enaki polovici.

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

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 prekinitev
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 prekinitev, nadaljevanje z 1,5 dvodnevna prekinitev, 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 % prekinitev 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 ledvično obolenje ali bolezen, ki vpliva na absorpcijo vitamina K. Pri uvajanju novega zdravljenja ali opuščanju starega je treba pogostejše 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.

Otroci:

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 Prekinitev 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 Prekinitev 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.

4.3 Kontraindikacije

- Nosečnost (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 h 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 compliance ni zadovoljiva in antikoagulacijskega zdravljenja ni mogoče izvajati varno
- Preobčutljivost za varfarin ali katerokoli pomožno snov.

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.

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.

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.

Posebna previdnost je potrebna pri zdravljenju starejših bolnikov. Zagotoviti moramo bolnikovo sodelovanje in njegovo sposobnost, da natančno upošteva pravila glede odmerjanju 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). Upoštevati moramo sočasno uporabo drugih zdravil, da se izognemo škodljivim medsebojnim učinkom (glejte poglavje 4.5).

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.

Tablete vsebujejo laktozo (glejte poglavje 2). Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Varfarin ima interakcije z mnogimi drugimi zdravili. Na absorpcijo ali enterohepatsko 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, klopidoogrel, tiklopidin, dipiridamol in 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.

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 opiodi.

Varfarin lahko poveča učinek peroralnih antidiabetikov (sulfonilurea).

Poročali so, da naslednja zdravila spremenijo učinek varfarina:

Povečan učinek:

Vsa nesteroidna protivnetna zdravila (NSAIDs)

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

Antiaritmiki: amiodaron, propafenon, kinidin

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

Antikoagulanti: argatroban, lepirudin

Zdravila proti glivicam: flukonazol, itrakonazol, ketokonazol, mikonazol (tudi oralni gel)

Zdravila proti protinu: alopurinol, sulfinpirazon

Antineoplastične in imunomodulatorne učinkovine: kapecitabin, ciklofosfamid, etopozid, fluorouracil, flutamid, ifosfamid, leflunomid, metotreksat, sulfofenur, tamoksifen, tegafur, trastuzumab

Kardiovaskularna zdravila: digoksin, metolazon, propranolol

Gastrointestinalna zdravila: cimetidin, omeprazol

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

Vitamini: vitamin A, vitamin E

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

Obstajajo poročila, ki kažejo na to, da noskapin kot tudi glukozamin z ali brez hondroitinsulfata lahko povečata učinek INR pri bolnikih, ki prejemajo varfarin.

Zmanjšan učinek:

Zdravila proti bakterijam: kloksacilin, dikloksacilin, 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: dizopiramid, grizeofulvin, mesalazin, nevirapin, trazodon, 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 zdravilnih 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.

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 špinacije, spomladanska čebulica, soja, sojino olje, listi čajevca (ne velja za čaj), listi repe ali vodna kreša.

4.6 Nosečnost in dojenje

Varfarin prehaja skozi placento. Zdravljenje matere z varfarinom lahko povzroči embriopatijo (nosna hipoplazija in hondrodisplazija punctata), če se varfarin jemlje med organogenezo (med 6 in 12 tednom), pa tudi kasneje lahko varfarin povzroči nepravilnosti v razvoju centralnega živčnega sistema. Varfarin lahko povzroči krvavitve plodu, ki so nevarne še posebej v času blizu poroda in med samim porodom. Ocenili so, da se embriopatija zaradi varfarina pojavlja pri 4 do 6 % nosečnosti, če se varfarin jemlje celoten čas nosečnosti, verjetnost pa se poveča, če se uporablja dnevni odmerek, večji od 5 mg. Varfarin je zato kontraindiciran med 6 in 12 tednom nosečnosti in v drugi polovici tretjega tromesečja. V ostalih obdobjih nosečnosti je treba tveganje za zarodek zaradi uporabe varfarina skrbno pretehtati glede na tveganje za mater in zarodek, če se varfarina ne uporablja. Med nosečnostjo mora biti antitrombotično zdravljenje načrtovano individualno pod skrbnim nadzorom zdravnika specialista.

Varfarin se ne izloča v mleko. Med zdravljenjem z varfarinom se dojenje lahko nadaljuje.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Ni vpliva.

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 ($< 1/10,000$), neznani (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki
Žilne bolezni		krvavitve		kumarinska nekroza, sindrom modro-	vaskulitis

				vijoličnega palca	
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
Motnje reprodukcije pri moških					priapizem
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije					alergijske reakcije (običajno se kažejo kot kožni izpuščaj)

Pogosti (1-10 %) neželeni učinki, o katerih so poročali pri zdravljenju z varfarinom, so zapleti zaradi krvavitev.

Skupen odstotek vseh krvavitev 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 krvavitev je nezdravljena ali nenadzorovana hipertenzija. Verjetnost krvavitev se povečuje s signifikantnim 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 nagnjenje 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.

4.9 Preveliko odmerjanje

V blagih primerih in takrat, ko je preveliko odmerjanje postopno, je običajno dovolj samo prekiniti zdravljenje z varfarinom, dokler se INR ne vrne na ciljno vrednost. Če je bolnik vzel močno prevelik odmerek, praznjenje želodca zaradi tveganja za pojav krvavitev ni priporočljivo. Večkrat uporabimo aktivno oglje, da preprečimo absorpcijo in enterohepatsko cirkulacijo varfarina. Vitamin K je potrebno dajati parenteralno (i.v.), če smo uporabili aktivno oglje. Če se pojavijo zapleti zaradi krvavitev, je učinek varfarina mogoče izničiti z uporabo vitamina K, koncentrata faktorjev strjevanja krvi ali sveže zamrznjene plazme. Velikim odmerkom vitamina K, ki presegajo 10 mg, se je treba izogibati, če je peroralno antikoagulacijsko zdravljenje indicirano tudi v prihodnje, sicer je bolnik do dva tedna neodziven na varfarin.

Zdravljenje prevelikega odmerjanja lahko poteka sledeče:

Brez klinično pomembne krvavitve	
INR območje	Priporočilo
< 5,0	Opustimo naslednji odmerek varfarina in nadaljujemo zdravljenje z nižjim odmerkom, ko INR doseže terapevtsko območje
5,0-9,0	Opustimo 1 do 2 odmerka in nadaljujemo z varfarinom pri nižjem odmerku, ko INR doseže terapevtsko območje, ali opustimo 1 odmerek varfarina in dajemo peroralno 2,5 mg vitamina K
> 9,0	Opustimo varfarin in dajemo peroralno 3 mg do 5 mg vitamina K
Potreben hiter preobrat, npr. pred operacijo	
INR območje	Priporočilo
5,0-9,0 in načrtovana operacija	Opustimo varfarin in dajemo peroralno 2 mg do 4 mg vitamina K. Približno 24 ur pred operacijo lahko damo dodatni odmerek 1 do 2 mg peroralno.
Potreben zelo hiter preobrat	
INR območje	Priporočilo
resna krvavitev ali resno preveliko odmerjanje (npr. INR >20)	10 mg vitamina K dajemo počasi z i.v. infuzijo. Glede na nujnost situacije sta lahko indicirana tudi sveže zamrznjena plazma ali koncentrat protrombinskega kompleksa. Vitamin K lahko po potrebi ponovno uporabimo vsakih 12 ur.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

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

Varfarin ali 4-hidroksikumarin je antikoagulant, ki preprečuje od vitamina K odvisno sintezo faktorjev strjevanja krvi. S-varfarin je približno 5-krat aktivnejša izomera varfarina kot R-varfarin. Učinkovitost temelji na sposobnosti varfarina, da prepreči redukcijo in delovanje vitamina K pri sintezi faktorjev strjevanja II, VII, IX in X. V terapevtskih odmerkih varfarin zmanjša sintezo faktorjev strjevanja za 30 do 50 %, zmanjša pa tudi njihovo biološko aktivnost. Poln učinek se doseže po 2 do 7 dneh, ko se faktorji strjevanja, ki so že v krvnem obtoku, izločijo.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Biološka uporabnost peroralnega varfarina je več kot 90 %, največjo plazemsko koncentracijo pa doseže po 1,2 uri. Sočasno zaužit obrok hrane upočasni absorpcijo, vendar ne zmanjša količine

absorbiranega varfarina. Delno poteka tudi enterohepatična cirkulacija. Varfarin se močno veže na serumski albumin, delež prostega varfarina pa variira med 0,5 % in 3 %. Volumen porazdelitve je približno 0,14 l/kg. Varfarin prehaja skozi placento, vendar se ne izloča v materino mleko. Varfarin se izloča z jetrnim metabolizmom. S pomočjo CYP2C9 (S-varfarin) ter CYP1A2 in CYP3A (R-varfarin) se pretvarja v neaktivne metabolite, ki se izločajo z urinom. Razpolovna doba eliminacije S-varfarina je od 18 do 35 ur, R-varfarina pa 20 do 70 ur.

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) (3 mg tablete)
Eritrozin (E127) (5 mg tablete)

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 za zagotovitev zaščite pred svetlobo in vlago.
Shranjujte v originalni ovojni.

6.5 Vrsta ovojnine

Plastični lonček (polietilen z visoko gostoto) s pokrovom (polietilen z visoko gostoto).
Velikost pakiranja: 30 in 100 tablet.
Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Orion Corporation
Orionintie 1
FI-02200 Espoo
Finska

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

5363-I-1697/08 (3 mg, 30 tablet)
5363-I-1698/08 (3 mg, 100 tablet)
5363-I-1699/08 (5 mg, 30 tablet)
5363-I-1700/08 (5 mg, 100 tablet)

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum pridobitve dovoljenja: 11.01.2008

Datum podaljšanja dovoljenja za promet: 11.09.2008

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

13.01.2010