

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 tabletka zawiera 3 mg warfaryny sodowej (*Warfarinum natricum*).

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

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka.

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

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

Tabletki 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 (normalizowany 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. Odstępy 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:

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.

4.3 Przeciwwskazania

- Ciąża (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.
- Ośpienie, 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.

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.

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 przeciwzakrzepowego 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). Należy wziąć pod uwagę inne jednocześnie stosowane leki w celu uniknięcia szkodliwych interakcji (patrz punkt 4.5).

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.

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 lekami i inne rodzaje interakcji

Warfaryna wchodzi w interakcje z wieloma innymi lekami. 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 wyparciu 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, kłopidogrel, 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 K₂ produkowanej przez bakterie w jelitach. U tych pacjentów wiele antybiotyków może zmniejszyć produkcję witaminy K₂, 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: kwas acetylosalicylowy, allopurynol, amiodaron, amoksycylina, argatroban, azapropazon, azytromycyna, bezafibrat, kapecytabina, karboksyurydyna, celekoksyb, klarytromycyna, wodzian chloralu, cefamandol, cefaleksyna, cefmenoksym, cefmetazol, cefoperazon, cefuroksym, cymetydyna, ciprofloksacyna, kłofibrat, kodeina, cyklofosfamid, dekstropropoksyfen, (dekstro)tyroksyna, digoksyna, disulfiram, doksycyklina, erytromycyna, etopozyd, fenofibrat, feprazon, flukonazol, fluorouracyl, flutamid, fluwastatyna, fluwoksamina, gatyfloksacyna, gemfibrozyl, grepafloksacyna, indometacyna, szczepionka przeciw grypie, interferon alfa i beta, ifosfamid, izoniazyd, itakonazol, ketokonazol, latamoksef, leflunomid, lepyrudyn, lewofloksacyna, lowastatyna, metolazon, metotreksat, metronidazol, mikonazol (również żel doustny), moksyfloksacyna, kwas nalidyksowy, norfloksacyna, niesterydowe leki przeciwzapalne (np.: ibuprofen, ketoprofen, naproksen i diklofenak) ofloksacyna, omeprazol, oksyfenbutazon, paracetamol (działanie ujawnia się po 1 do 2 tygodni ciągłego stosowania), fenylbutazon, piroksykam, proguanil, propafenon, propranolol, chinina, chinidyna, rofekoksyb, roksytromycyna, symwastatyna, sulfafurazol, sulfametyzol, sulfametoksazol-trimetoprym, sulfafenazol, sulfipirazon, sulfofenur, sulindak, (anaboliczne i androgenne) hormony steroidowe, tamoksyfen, tegafur, tetracyklina,

tolmetyna, tramadol, trastuzumab, troglitazon, kwas walproinowy, witamina A, witamina E, zafirlukast.

Zmniejszenie działania: azatiopryna, barbiturany, karbamazepina, chlordiazepoksyd, chlortalidon, kloksacylina, cyklosporyna, dikloksacylina, disopiramid, gryzeofulwina, merkaptopuryna, mesalazyna, mitotan, nafceylina, nevirapina, fenobarbital, prymidon, ryfampicyna, spironolakton, 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.

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 szarlatu, 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.

4.6 Ciąża i laktacja

Warfaryna przenika przez łożysko. Leczenie kobiety w ciąży warfaryną może powodować embriopatię warfarynową (niedorozwój nosa i chondrodysplazja punktowa), jeśli warfaryna podawana jest w okresie organogenezy (od 6 do 12 tygodnia ciąży), a nawet po upływie tego okresu warfaryna może powodować zaburzenia rozwoju ośrodkowego układu nerwowego. Warfaryna może powodować krwawienia płodowe, co ma szczególne znaczenie w okolicy terminu porodu oraz podczas porodu. Ocenia się, że embriopatia warfarynowa występuje u 4% do 6% ciąż, jeśli warfaryna stosowana jest przez cały okres ciąży, a prawdopodobieństwo jej wystąpienia zwiększa się w przypadku stosowania dawek większych niż 5 mg na dobę. Zatem warfaryna jest przeciwwskazana w okresie od 6 do 12 tygodnia ciąży oraz po upływie połowy trzeciego trymestru ciąży. W innych okresach ciąży należy uważnie rozważyć ryzyko dla płodu wynikające ze stosowania warfaryny wobec ryzyka dla matki i płodu wynikającego z niestosowania warfaryny. Leczenie przeciwzakrzepowe w ciąży musi być indywidualnie zaplanowane i prowadzone pod nadzorem specjalisty klinicznego.

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Nie wywiera wpływu.

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
00-852 Warszawa
ul. Miodowa 15

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 ($< 1/10\ 000$), nie znana (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)

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 nieleczzone 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.

Ministerstwo Zdrowia
Główny Urząd Farmacji
00-952 Warszawa
ul. Miodowa 15

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

W przypadkach łagodnych oraz w sytuacji, gdy przedawkowanie miało charakter stopniowy, zwykle wystarczy odstawić warfarynę do czasu powrotu wskaźnika INR do docelowego zakresu terapeutycznego. Jeśli pacjent przyjął dużą dawkę, nie zaleca się płukania żołądka ze względu na ryzyko krwawienia. Należy ponawiać podawanie węgla aktywowanego w celu zahamowania wchłaniania i recyrkulacji jelitowo-wątrobowej warfaryny. Jeśli podano węgiel aktywowany, należy podać pozajelitowo (*i.v.*) witaminę K. Jeśli wystąpi krwawienie jako powikłanie, działanie warfaryny można odwrócić poprzez podanie witaminy K, koncentratu czynników krzepnięcia lub świeżo mrożonego osocza. Jeśli wskazane jest stosowanie doustnych leków przeciwzkrzepowych w przyszłości, należy unikać podawania dużych dawek witaminy K, przekraczających 10 mg. W przeciwnym razie pacjent będzie wykazywał oporność na warfarynę przez okres do dwóch tygodni.

W leczeniu przedawkowania można zastosować poniższe sposoby:

<i>Wobec braku klinicznie istotnego krwawienia</i>	
Zakres INR	Zalecenia
< 5,0	Wstrzymać kolejną dawkę warfaryny i powrócić do leczenia mniejszą dawką w terapeutycznym zakresie INR.
5,0-9,0	Wstrzymać podanie 1 do 2 dawek i powrócić do stosowania warfaryny w mniejszej dawce, w terapeutycznym zakresie INR, LUB wstrzymać 1 dawkę warfaryny i podać doustnie 2,5 mg witaminy K.
> 9,0	Wstrzymać podawanie warfaryny, podać doustnie witaminę K, 3 mg do 5 mg.
<i>Szybkie przestawienie zalecane np. przed zabiegiem chirurgicznym</i>	
Zakres INR	Zalecenia
5,0-9,0, przy planowanym zabiegu	Wstrzymać podawanie warfaryny, podać doustnie witaminę K, 2 mg do 4 mg. Około 24 godziny przed zabiegiem można podać dodatkową dawkę doustną 1 mg do 2 mg witaminy K.
<i>Wskazane bardzo szybkie przestawienie</i>	
Zakres INR	Zalecenia
Poważne krwawienie lub przedawkowanie (np. INR > 20)	Podać witaminę K w dawce 10 mg w powolnej infuzji dożylniej. Wskazane może być również zastosowanie świeżo mrożonego osocza lub koncentratu kompleksu protrombiny, zależnie od stanu pacjenta. Można powtarzać dawkę witaminy K co 12 godzin, zależnie od potrzeb.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Warfaryna, lub 4-hydroksykumaryna, jest produktem leczniczym przeciwzakrzepowym hamującym zależną od witaminy K syntezę czynników krzepnięcia. Spośród izomerów, S-warfaryna jest około 5-krotnie silniej działająca aniżeli R-warfaryna. Skuteczność oparta jest na zdolności warfaryny do hamowania redukcji i działania witaminy K w szlaku produkcji czynników krzepnięcia II, VII, IX, oraz X. W dawkach terapeutycznych warfaryna hamuje produkcję czynników krzepnięcia w zakresie od 30% do 50%, zmniejszając również ich aktywność biologiczną. Pełne działanie uzyskuje się w ciągu 2 do 7 dni, podczas których eliminowane są czynniki krzepnięcia już obecne w krążeniu.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Biodostępność doustnie podanej warfaryny wynosi ponad 90% a maksymalne stężenie w osoczu osiąga po 1,2 godzinie. Jednoczesne spożycie posiłku spowalnia, lecz nie zmniejsza ilości wchłoniętego produktu leczniczego. Istnieje pewnego stopnia recyrkulacja jelitowo-wątrobową. Warfaryna silnie wiąże się z albuminami surowicy krwi, wolna frakcja zmienia się od 0,5% do 3%. Objętość dystrybucji wynosi około 0,14 l/kg. Warfaryna przenika przez łożysko, lecz nie jest wydzielana z mlekiem matki. Warfaryna eliminowana jest na drodze metabolizmu wątrobowego. Wskutek działania katalizatora CYP2C9 (S-warfaryna) oraz CYP1A2 i CYP3A (R-warfaryna), produkt leczniczy podlega konwersji do nieczynnych metabolitów, wydalanych w moczu. Okres półtrwania w fazie eliminacji S-warfaryny wynosi od 18 do 35 godzin, a R-warfaryny, od 20 do 70 godzin.

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

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
00-952 Warszawa
ul. Miodowa 15

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

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

2009 -03- 0 3

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
00-952 Warszawa
ul. Miodowa 15