

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

Warfarin 3 - SL / Варфарин 3 - СЛ

Warfarin 5 – SL / Варфарин 5 - СЛ

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО

Приложение към И-6328/11-6829
разрешение за употреба № 03.02.07с.

632/21.01.03 *Министър*

1. Търговско име на лекарствения продукт

Warfarin 3 – SL / Варфарин 3 - СЛ

Warfarin 5 – SL / Варфарин 5 - СЛ

2. Количествен и качествен състав

Лекарствено вещество:

Warfarin sodium (Варфарин натрий) 3 mg и 5 mg в една таблетка.

3. Лекарствена форма

Таблетки.

Warfarin 3 – SL: овални, сини, двойно скосени таблетки с делителна черта.

Warfarin 5 – SL: овални, светловиолетови, таблетки с делителна черта.

4. Клинични данни

4.1. Показания

Показания за краткотрайна перорална антикоагулантна терапия:

- профилактика на дълбоки венозни тромбози, включително при високорискови процедури;
- миокарден инфаркт (особено преден миокарден инфаркт);
- тежка дълбока венозна тромбоза;
- клапно протезиране;
- бронхопулмонарна емболия;
- профилактика на запушване на протезата при аортокоронарен байпас.

Показания за дълготрайна перорална антикоагулантна терапия:

- профилактика и лечение на артериални и венозни тромбози;

- усложнени ревматични сърдечни заболявания и предсърдно трептене;
- имплантиране на някои механични сърдечни клапи и артериални протези, ендопротезиране на аортата и големите периферни съдове на долните крайници (антикоагулантното действие е гарантирано до края на живота, освен при пациенти с биопротези).

Други възможни индикации за продължителна перорална антикоагулантна терапия:

- конгенитална антитромбин III недостатъчност с клинични симптоми на тромбоза;
- конгенитална протеин С или протеин S недостатъчност с клинични симптоми на тромбоза;
- преходни артериални исхемични атаки, включващи също базиларни и вертебрални съдови синдроми.

4.2. Дозировка и начин на употреба

Профилактиката на тромбоза е основната цел на лечението с дикумарин. То обикновено следва 5-10 дневно приложение на хепарин, който се използва едновременно с дикумарин в продължение на 2 дни, тъй като антагонистите на витамин К потискат активния протромбинов комплекс, заедно с протеините С и S, които могат да индуцират парадоксално начална тромбофилия. Дозировката е строго индивидуална и зависи от естеството на заболяването и чувствителността на пациента. Обаче, най-ниската възможна доза винаги трябва да се търси чрез постепенно адаптиране на дозата в съответствие с клиничния отговор на пациента. По време на лечението се препоръчва да се проследи протромбиновото време (стойността на INR).

Ако INR е по-висок от 4-4.5, дозата трябва да се намали или да се преустанови лечението.

- дозировка при възрастни

Първоначално, през първия ден се прилага доза, която е по-висока от обичайната (10 mg), а през следващите дни се прилагат 2 – 10 mg в зависимост от INR стойностите. Оптималните INR стойности варират между 2 – 4, в зависимост от тежестта на състоянието. В таблицата по-долу са изброени INR стойностите, препоръчвани за антикоагулантна терапия при някои състояния. По-високи дози се

изискват за пациенти, които са резистентни към антикоагулантната терапия поради генетични промени в рецепторите на витамин К и съответно засиления метаболизъм или екскреция на варфарин.

В началото на лечението при пациенти с отоци, хиперлипидемия, хиперхолестеролемия или хипертиреозидизъм, е възможно да се наблюдава понижаване на чувствителността към антикоагулантното действие на варфарин.

INR	Клинична диагноза
2.0	Профилактика на дълбока венозна тромбоза при високорискови хирургични интервенции
	Лечение на дълбока венозна тромбоза
	Белодробен емболизъм, системен тромбоемболизъм
	Профилактика на тромбоемболизъм при миокарден инфаркт
	Митрална стеноза с тромбоемболични симптоми
	Преходни исхемични мозъчни нарушения
	Предсърдно трептене с тромбоемболични симптоми
3.0-4.0	Рецидивираща дълбока венозна тромбоза с белодробна тромбоемболия
	Някои остри артериални и венозни тромботични състояния, вкл. миокарден инфаркт
	Механични сърдечни клапи

- Дозировка при деца

При наличие на показания, този лекарствен продукт може да бъде прилаган при деца.

- Дозировка при чернодробни заболявания

При пациентите с увредена чернодробна функция е необходимо адаптиране на дозировката в съответствие с тежестта на метаболитните промени. Приложението на варфарин е противопоказано при пациенти с тежка чернодробна дисфункция.

- Дозировка при бъбречни заболявания

Пациентите с бъбречни заболявания са изложени на по-висок риск от нежелани лекарствени реакции, следователно, лекарят трябва да прецени съотношението риск/полза при лечението с варфарин. Ако варфарин се прилага при тези обстоятелства, то честият мониторинг на пациента е задължителен. Приложението на варфарин е противопоказано при пациенти с тежка бъбречна дисфункция.

- Дозировка при пациенти в напреднала възраст

Дозата трябва да се адаптира в зависимост от INR стойностите, поради потенциалното засилване на антикоагулантното действие на варфарин при тези пациенти.

- Препоръчвана дневна доза

7,5 mg

- Продължителност на краткотрайната антикоагулантна терапия с варфарин

в зависимост от показанията:

- миокарден инфаркт, тежка дълбока венозна тромбоза, клапно протезиране – прилага се поне 3 месеца;
- бронхопулмонарна емболия – прилага се 3-6 месеца;
- профилактика на запушване на протезата при аортокоронарен байпас – прилага се поне 2 месеца.

- Наблюдаване на състоянието на пациента

Преди лечението, за да се изключат евентуални нарушения на кръвосъсирването, трябва да се направят следните лабораторни тестове: брой на тромбоцитите, протромбиново време или INR, PT, APTT, TT или фибриноген. Измерването на протромбиновото време (PT) се използва за контрол на пероралното антикоагулантно лечение. С оглед на значителното вариране в резултатите в зависимост от използваните реагенти, препоръчва се използването на търговски тромбопластин, калибриран в съответствие с референтния тромбопластин на СЗО с международен индекс на чувствителност (ISI) равен на 1.0.

В началото на лечението трябва да се наблюдават непрекъснато горецитираните параметри, а след това на 24-часов интервал до достигане на

стабилни нива. През следващите 3-4 седмици тези показатели трябва да се проверяват 1-2 пъти седмично, а след това веднъж на 1-4 седмици.

С оглед на възможни (но неизвестни досега) лекарствени взаимодействия (виж. Лекарствени взаимодействия), се препоръчва по-чест контрол на INR стойностите, в случай на добавяне или прекъсване на лечение с друг лекарствен продукт.

- Начин на приложение

Таблетките са предназначени за директно приложение. Приемат се с достатъчно количество течност. По време на лечението се препоръчва избягване на употребата на алкохолни напитки и промяна на хранителните навици. Внезапното прекъсване на лечението може да доведе до рибанд феномен с увеличен риск от тромботични усложнения.

4.3. Противопоказания

• Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества на лекарствения продукт

- кървене, тромбоцитопения, хемофилия
- аневризма – мозъчна или дисекираща аортна аневризма
- скорошна хирургична операция или травма (особено с открита рана)
- недобре контролирана хипертония
- перикардит, перикарден излив
- тежка бъбречна или чернодробна дисфункция
- бременност, аборт
- бактериален ендокардит
- заплашващ аборт, еклампсия и прееклампсия
- гръбначно-мозъчна пункция

4.4. Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба

Съотношението риск/полза при лечението трябва да се преценява в следните случаи:

• увеличен риск от кървене: язви и други лезии в гастроинтестиналния, генитоуринарния и респираторния тракт, тежък васкулит, травматично увреждане

на тъкани (особено в централната нервна система), активна туберкулоза, раждане, недостиг на витамини С и К, рак, хирургични или стоматологични процедури, дренаж и катетеризация, субакутен бактериален ендокардит, полиартрит, остър панкреатит;

- потенциално намаляване на антикоагулантния ефект: отоци, хиперхолестеролемия, хиперлипидемия, хипотирозидизъм;

- лоша съвместимост: алкохолизъм, емоционална нестабилност, психози, сенилност.

4.5. Лекарствени и други взаимодействия

До момента не са изучени всички взаимодействия между кумариновите производни и други лекарствени продукти. Някои лекарствени средства могат да взаимодействат с варфарин по повече от един механизъм. Следователно, препоръчва се по-чест контрол на протромбиновото време и съответно адаптиране на дозировката в случай на прибавяне или прекъсване на лечение с друг лекарствен продукт.

Доказани взаимодействия:

Антикоагулантното действие на варфарин се засилва при едновременна употреба на следните лекарствени продукти:

- високи дози парацетамол, аминосалицилати, даназол, меркаптопурин, тиамазол, метотрексат, пликамицин, пропилтиоурацил, валпроева киселина, салицилати – поради понижената чернодробна синтеза на прокоагулантни фактори;

- алопуринол, амиодарон, циметидин, остра алкохолна интоксикация, дисулфирам, еритромицин – поради инхибиране на ензимния метаболизъм на антикоагулантите;

- анаболни стероиди, андрогени, декстротироксин, тироидни хормони, гуанидин – поради засиления афинитет на рецепторите към антикоагулантите и нарушаване на синтезата или катаболизма на прокоагулантните фактори;

- цефамандол, цефоперазон – поради нарушаване на синтезата или катаболизма на прокоагулантните фактори;

- антибиотици – поради промяна на чревната микрофлора с вторично потискане на синтеза на витамин К;

- хлорамфеникол, противогрипни ваксини, изониазид, метронидазол – поради инхибиране на ензимния метаболизъм на антикоагулантите;

- ацетилсалицилова киселина – поради потиснатата чернодробна синтеза на прокоагулантни фактори и изместване на антикоагулантите от свързването с плазмените протеини;

- бромелаини, инхалационни анестетици, цинхофен, орални контрацептиви, кортикотропин, циклофосфамид, дизопирамид, гемфиброзил, глюкагон, глюкокортикостероиди, халоперидол, кетоназол, петидин, метилдопа, миконазол, моноаминооксидазни инхибитори, високи дози витамин А – поради неизвестен механизъм;

- холестирамин – поради понижената абсорбция или синтеза на витамин К;

- клофибрат – поради потискане синтеза или катаболизма на прокоагулантни фактори или изместване на антикоагулантите от свързването с плазмените протеини;

- колестипол – поради понижена абсорбция и синтеза на витамин К;

- орални хипогликемични средства, диазоксид, дифлунизал, фенопрофен, индометацин, меклофенаминова киселина, налидиксова киселина, нифедипин, фенитоин, сулиндак, верапамил - поради изместване на антикоагулантите от свързването с плазмените протеини;

- фенилбутазон, сулфинпиразон, сулфонамиди – поради потискане на ензимния метаболизъм от антикоагулантите;

- висока температура.

Антикоагулантното действие на варфарин се понижава при едновременна употреба със следните лекарствени продукти:

- колестипол – поради понижена абсорбция на варфарин в гастроинтестиналния тракт;

- холестирамин – поради понижената абсорбция на антикоагулантите в гастроинтестиналния тракт и влияние върху екстрахепаталната циркулация на антикоагулантите;

- карбамазепин, барбитурати, глутетимид, гризеофулвин, примидон, фениитоин, рифампицин, тютюнопушене и алкохолизъм – поради засиления метаболизъм на антикоагулантите като резултат от стимулиране на чернодробната микрозомална ензимна активност;

- орални хипогликемични средства – поради понижения метаболизъм на антикоагулантите;

- антиациди – поради понижената абсорбция на антикоагуланти в гастроинтестиналния тракт;

- аскорбинова киселина;

- орални контрацептиви, естрамустин, естрогени, витамин К – поради засиления чернодробен синтез на прокоагулантни фактори.

4.6. Бременност и кърмене

Този лекарствен продукт не се препоръчва за употреба по време на бременност, тъй като варфарин преминава плацентарната бариера и показва тератогенен ефект.

След приложение на варфарин през първи триместър от бременността са наблюдавани следните състояния: точковидна хондродисплазия, назална хипоплазия, атрофия на очния нерв, микроцефалус, забавяне на растежа или на умственото развитие.

При приложение на варфарин през по-късни периоди от бременността са забелязани лицеви изменения, фетални или неонатални кръвоизливи, вътрематочни фетални малформации, засилен риск от кръвене на майката.

Жените в детеродна възраст трябва да бъдат съветвани относно потенциалния риск от лечението с варфарин по време на бременност и относно подходящите контрацептивни методи.

По време или в случай, че не може да бъде изключена евентуална бременност, се препоръчва лечение с хепарин.

Риска от въздействие върху кърмачетата е минимален, тъй като варфарин се секретира в кърмата в незначителни количества. Освен това, новородените са почувствителни към антикоагулантното действие поради потенциална недостатъчност на витамин К.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Варфарин принадлежи към групата лекарствени продукти, неповлияващи или с малка вероятност за повлияване на активното внимание.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Варфарин обикновено се понася добре. Възможна е поява на следните нежелани лекарствени реакции:

- *по-рядко срещани:*

Гастроинтестинален тракт: гадене, повръщане, коремни болки или схващания

Кожа и припадъци: изтъняване на косата

Кръв: левкопения

- ✓ • *само в изключителни случаи:*

Чернодробни и жлъчни пътища: хепатотоксичност (хепатит, потъмняване на урината)

Кожа и лигавица: сор и язви в устната кухина и гърлото, алергични кожни реакции (дерматит, обрив, сърбеж), кървене в кожните или подкожни тъкани (най-често засегнатите тъкани са тези на гърдите, корема, седалището и бедрата), което може да доведе до хеморагична некроза – най-често при жени и при пациенти с дефицит на протеин С

Кръв: агранулоцитоза

Двигателна система: синдром на виолетовия пръст (промяна в цвета на пръстите на краката в синьо до виолетово и болка)

Ендокринна система: остра адренална недостатъчност (гадене, повръщане, диария, коремни болки, замаяност, слабост, главоболие, анорексия)

Промяна на лабораторните показатели: повишаване на чернодробните ензими, лъжливо позитивиране на теста за окултно кървене във фекалиите и хематурия.

4.9. Предозиране

Симптоми

Симптомите на предозиране са следните: кървене от венците, кожни суфузии, необяснимо кървене от носа и раните, метрорагия. При приложение на

високи дози варфарин е възможна поява на кървене в някой от вътрешните органи. Най-честата причина за смърт при интоксикирани пациенти е кръвоизлив в гастроинтестиналния тракт или мозъка.

Лечение

При пациенти с ранна интоксикация трябва да се приложи фитоменадион (витамин K₁). Началото на неговото действие започва след 24-48 часа, а способността за кръвосъсирване се възстановява постепенно. Умерена до тежка интоксикация се лекува с интравенозна доза между 1-5 g. При пациенти с тежка интоксикация, дозата може да се увеличи до 10-20 mg и да се приложи като бавна интравенозна инфузия. При необходимост, дозата на фитоменадион може да се повтори.

При по-късни симптоми на интоксикация, свързана с кървене, кръвосъсирващата способност може да бъде възстановена незабавно чрез вливане съответно на плазма или кръв.

5. Фармакологични свойства

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антикоагулант, антагонист на витамин K

АТС група: B01AA03

Механизъм на действие:

Варфарин е индиректен антагонист на витамин K. Понижава чернодробния синтез на витамин K-зависимите кръвосъсирващи фактори (II, VII, IX, X). Обаче, варфарин не променя активността на вече образуваните кръвосъсирващи фактори. Цялостният терапевтичен ефект се достига при елиминиране на тези кръвосъсирващи фактори от кръвообръщението чрез катаболизъм. Степента на началното действие се свързва предимно с фактор VII, който показва най-краткия период на полуживот. Антикоагулантното действие на варфарин се достига до 2-3 дни благодарение на елиминирането на протромбина, който има най-дългия период на полуживот. Поради този си механизъм на действие варфарин има забавено начало на действие и не трябва да се прилага като спешна антикоагулантна терапия.

5.2. Фармакокинетични свойства

Варфарин се абсорбира добре в гастроинтестиналния тракт след перорално приложение (> 95 %). Приемът на храна понижава степента на неговата резорбция. Варфарин се свързва във висока степен с плазмените протеини (97 – 99.5 %). Биотрансформацията протича в черния дроб. Времето на полуживот варира между 30–50 часа, а S-енантиомера показва по-кратко време на полуживот от R-енантиомера. Варфарин преминава плацентарната бариера и се екскретира в незначителни количества в кърмата. Елиминира се чрез чернодробен метаболизъм, а неговите метаболити се екскретират в жлъчката и урината и преминават в enteroхепаталното кръвообращение. Действието на варфарин започва след 0.5 – 3 дни и продължава 2-5 дни. Максималната плазмена концентрация на варфарин се достига около 3-9 часа след приема.

5.3. Предклинични данни за безопасност

Тератогенен потенциал

Изследванията върху животни не са показали тератогенен потенциал на варфарин.

Няма данни за мутагенен и канцерогенен потенциал, както и за репродуктивна токсичност.

6. Фармацевтични данни

6.1. Списък на помощните вещества и техните количества

Warfarin 3 - SL

Наименование	Количество
Lactose monohydrate DCL 11	104.950 mg
Microcrystalline cellulose	28.000 mg
Indigocarmine E 132	0.280 mg
Insoluble polyvidon	2.800 mg
Magnesium stearate	0.700 mg

Warfarin 5 - SL

Наименование	Количество
Lactose monohydrate DCL 11	102.770 mg
Microcrystalline cellulose	28.000 mg
Indigocarmine E 122	0.280 mg
Polyvidon insoluble	2.800 mg
Magnesium stearate	0.700 mg

6.2. Физико-химични несъвместимости

Не са установени.

6.3. Срок на годност

2 години

6.4. Специални условия на съхранение

Да се съхранява при температура до 25°C, на сухо място, защитено от светлина.

6.5. Данни за опаковката

Флакон от тъмно кехлибарено стъкло с полипропиленова капачка, етикет, картонена кутия, указание за употреба.

Съдържание на 1 опаковка:

100 таблетки

6.6. Препоръки при употреба

Виж 4.2.

7. Име и адрес на притежателя на разрешението за употреба

SLOVAKOFARMA a. s.

Nitrianska 100

920 27 Hlohovec

Slovak Republic

8. Регистрационен № в регистъра по чл. 28 от ЗЛАХМ

9. Дата на първо разрешаване за употреба на лекарствения продукт

10. Дата на (частична) актуализация на текста

ноември 2002 г