

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Warfarin PMCS 2 mg tablety

Warfarin PMCS 5 mg tablety

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Warfarin PMCS 2 mg tablety: jedna tableta obsahuje 2 mg sodné soli warfarinu (jako 2,17 mg klatrátu sodné soli warfarinu).

Pomocné látky se známým účinkem: monohydrát laktózy, který odpovídá 96,47 mg laktózy v jedné tabletě.

Warfarin PMCS 5 mg tablety: jedna tableta obsahuje 5 mg sodné soli warfarinu (jako 5,40 mg klatrátu sodné soli warfarinu).

Pomocné látky se známým účinkem: monohydrát laktózy, který odpovídá 93,19 mg laktózy v jedné tabletě, hlinitý lak azorubinu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta.

Warfarin PMCS 2 mg tablety: bikonvexní, téměř bílé tablety s půlicí rýhou na jedné straně.

Warfarin PMCS 5 mg tablety: bikonvexní, světle růžové tablety s půlicí rýhou na jedné straně.

Tabletu lze rozdělit na stejné dávky.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

- Léčba a prevence hluboké žilní trombózy a plicní embolie.
- Sekundární prevence infarktu myokardu a prevence tromboembolických komplikací (iktus nebo systémová embolie) po infarktu myokardu.
- Prevence tromboembolických komplikací (iktus nebo systémová embolie) u pacientů s fibrilací síní, onemocněním srdečních chlopní nebo s náhradou srdečních chlopní.
- Léčba a prevence transitorních ischemických atak (TIA) a iktu.

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

##### Dávkování

##### **Cílové terapeutické rozmezí INR u perorálně aplikované antikoagulační léčby**

Profylaxe tromboembolických komplikací u pacientů s náhradou srdeční chlopně: INR 2,5–3,5. Ostatní indikace: INR 2,0–3,0.

##### *Dospělí*

Hospitalizovaným pacientům s normální hmotností a se spontánními hodnotami INR pod 1,2 se podává 10 mg warfarinu během tří po sobě jdoucích dnů. V dávkování se pokračuje podle níže uvedené tabulky na základě hodnot INR naměřených čtvrtý den.

U propuštěných pacientů a u pacientů s dědičným nedostatkem proteinu C nebo proteinu S (viz bod 4.4 a 4.8) se doporučuje podávat zahajovací dávku 5 mg warfarinu (\*) během tří po sobě jdoucích dnů. V dávkování se pokračuje podle níže uvedené tabulky na základě hodnot INR naměřených čtvrtý den. U starších pacientů, pacientů malého vzrůstu, pacientů, u nichž je spontánní INR nad 1,2, nebo pacientů, kteří mají nějaké onemocnění (viz bod 4.4) nebo užívají léky (viz bod 4.5) ovlivňující účinnost antikoagulační léčby, se doporučuje počáteční dávka 5 mg warfarinu (\*) ve dvou po sobě jdoucích dnech. V dávkování se pokračuje podle níže uvedené tabulky na základě hodnot INR naměřených třetí den.

Den	INR	Dávka warfarinu v mg/den
1.	–	10 (5*)
2.	–	10 (5*)
3.	< 2,0 2,0 až 2,4 2,5 až 2,9 3,0 až 3,4 > 4,0	10 (5*) 5 3 2,5 vynechat jeden den
4–6.	< 1,4 1,4 až 1,9 2,0 až 2,4 2,5 až 2,9 3,0 až 3,9 4,0 až 4,5 > 4,5	10 7,5 5 4,5 3 vynechat jeden den, poté 1,5 vynechat dva dny, poté 1,5
7.–	1,1 až 1,4 1,5 až 1,9 2,0 až 3,0 3,1 až 4,5 > 4,5	Týdenní dávka warfarinu zvýšit o 20 % zvýšit o 10 % zachovat dávkování snížit dávku o 10 % vynechat, až do INR < 4,5, poté pokračovat dávkou sníženou o 20 %

Měření INR se provádí denně, dokud není dosažena stabilní cílová hodnota, obvykle to trvá 5 až 6 dnů od zahájení léčby. Intervaly mezi jednotlivými měřeními INR se poté prodlužují z týdenních na cílovou 4týdenní frekvenci měření. Jestliže se v hodnotách INR objeví velké výkyvy nebo pacient trpí jaterním nebo jiným onemocněním ovlivňujícím absorpci vitamínu K, interval mezi jednotlivými měřeními musí být kratší než 4 týdny. Zařazení nového léku nebo vysazení léku starého vyžaduje častější stanovení hodnoty INR. Při dlouhodobé terapii se týdenní dávka warfarinu upravuje podle výše uvedené tabulky. Je-li potřebné upravit dávkování, další měření INR se provádí za 1 až 2 týdny po úpravě dávky. Poté lze interval měření opět rozšířit na cílový, 4týdenní.

#### *Starší pacienti*

Starší pacienti (nad 65 let) vyžadují obvykle nižší dávky. Farmakokinetika warfarinu není věkem ovlivněna. Snížená potřeba dávky je způsobena farmakodynamickými změnami.

#### *Pediatrická populace*

U dětí provádí stanovení počáteční dávky a další sledování antikoagulační léčby pediatr. Dávkování lze upravovat podle níže uvedené tabulky.

I 1. den	<u>Postup</u> Je-li základní hodnota INR 1,0 až 1,3, zaváděcí dávka = 0,2 mg/kg p.o.
II 2–4. zaváděcí den, je-li hodnota INR: 1,1 až 1,3 1,4 až 1,9 2,0 až 3,0 3,1 až 3,5	<u>Postup</u> Zopakovat zaváděcí dávku 50 % zaváděcí dávky 50 % zaváděcí dávky 25 % zaváděcí dávky

> 3,5	Zachovat dávkování, dokud nebude INR < 3,5, poté znovu zahájit s dávkou o 50 % nižší, než byla předchozí dávka.
III Udržovací dávka, je-li hodnota INR: 1,1 až 1,4 1,5 až 1,9 2,0 až 3,0 3,1 až 3,5 > 3,5	<u>Postup (týdenní dávka)</u>  Zvýšit dávku o 20 % Zvýšit dávku o 10 % Beze změny Snížit dávku o 10 % Zachovat dávkování, dokud nebude INR < 3,5, poté znovu zahájit s dávkou o 20 % nižší, než byla předchozí dávka.

### Elektivní chirurgie

Preoperační, perioperační a pooperační antikoagulační léčbu je možné provádět podle následujícího rozpisu (je-li potřeba urgentně zrušit účinek perorálních antikoagulancií, viz bod 4.9).

INR se stanovuje týden před plánovaným chirurgickým zákrokem.

Warfarin se vysazuje 1 až 5 dnů před chirurgickým zákrokem. U pacientů se zjištěným vysokým rizikem trombózy se jako profylaxe používá subkutánně aplikovaný nízkomolekulární heparin.

Délka přerušení léčby warfarinem závisí na hodnotě INR. Warfarin se vysazuje:

- 5 dnů před chirurgickým zákrokem, je-li INR > 4,0,
- 3 dny před chirurgickým zákrokem, je-li INR = 3,0 až 4,0,
- 2 dny před chirurgickým zákrokem, je-li INR = 2,0 až 3,0.

INR se stanovuje večer před chirurgickým zákrokem a podává se 0,5 až 1 mg vitamínu K perorálně nebo intravenózně je-li hodnota INR > 1,8.

V den operace je třeba zvážit nutnost podání infuze nefrakcionovaného heparinu nebo profylakticky nízkomolekulárního heparinu.

Následujících 5 až 7 dnů po chirurgickém zákroku se pokračuje v subkutánní aplikaci nízkomolekulárního heparinu souběžně se znovu zavedením léčby warfarinem.

V podávání warfarinu se pokračuje běžnou udržovací dávkou večer po menším chirurgickém zákroku a ode dne, kdy je pacientovi poprvé aplikována parenterální výživa, po velkém chirurgickém zákroku.

### 4.3 Kontraindikace

- hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1,
- těhotenství – 6. až 12. týden a od 36. týdne těhotenství (viz bod 4.6),
- krvácivé stavy (von Willebrandova nemoc, hemofilie, trombocytopenie a porucha funkce krevních destiček),
- závažná jaterní insuficience nebo jaterní cirhóza,
- neléčená nebo nekontrolovaná hypertenze,
- nedávné nitrolební krvácení, predispozice k nitrolebnímu krvácení, např. aneurysma cerebrálních artérií,
- sklon k častým kolapsům vlivem neurologických nebo jiných zdravotních stavů,
- operace centrálního nervového systému nebo operace oka,
- predispozice ke gastrointestinálnímu krvácení nebo ke krvácení do močových cest, např. dřívější komplikace ve formě gastrointestinálního krvácení, divertikulóza nebo malignity,
- infekční endokarditida (viz též bod 4.4) nebo krvácení do osrdečníku,
- demence, psychózy, alkoholismus a jiné situace, u nichž není možné uspokojivé dodržování léčby a není zajištěno bezpečně podávání antikoagulační léčby.

### 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Je-li zapotřebí rychlý antitrombotický účinek, nejdříve musí být zahájena léčba heparinem. Poté se pokračuje v léčbě heparinem, současně se zahájením léčby warfarinem, alespoň po dobu 5 až 7 dnů, dokud se minimálně po dva dny neustálí hodnota INR na cílové úrovni (viz bod 4.2).

## Interakce

Při současném užívání warfarinu s jinými léky, rostlinnými produkty nebo doplňky stravy existuje velké riziko interakcí. Při zahájení nebo ukončení léčby jinými léky během léčby warfarinem se proto doporučuje intenzivnější sledování terapeutické odpovědi na warfarin.

## Rezistence

Rezistence vůči warfarinu je velmi vzácný jev, o kterém byly publikovány pouze kazuistiky. Tito pacienti potřebují k dosažení terapeutické odpovědi 5 až 20násobné dávky warfarinu. Je-li odpověď pacienta na léčbu warfarinem slabá, musí být vyloučeny jiné více pravděpodobné příčiny: nedodržování léčby pacientem, interakce s jinými léky nebo potravou a laboratorní chyby.

## Kumarinová nekróza

Aby se zamezilo kumarinové nekróze (viz bod 4.8), musí být pacienti s vrozeným nedostatkem antitrombotického proteinu C nebo S nejdříve léčeni heparinem. Souběžné zaváděcí dávky warfarinu nesmí překročit 5 mg. Léčba heparinem musí trvat 5 až 7 dnů, jak je popsáno v předcházejícím odstavci.

## Starší pacienti

Při léčbě starších pacientů je nutná zvláštní opatrnost. Je nutné přesvědčit se o schopnosti pacienta dodržovat léčbu a přísná pravidla dávkování. U starších osob dochází ke zpomalení jaterního metabolismu warfarinu jakož i syntézy koagulačních faktorů, což může snadno vést k nadměrným účinkům warfarinu. Léčbu je třeba zahajovat opatrně (viz bod 4.2). Aby se zabránilo škodlivým interakcím, je třeba vzít v úvahu všechny souběžně podávané léky (viz bod 4.5).

## Chirurgická operace

Při chirurgických zákrocích je nutná vysoká opatrnost a INR by měl být upraven na úroveň vhodnou pro zákrok.

## Výživa

Je třeba se vyhnout výrazným změnám stravovacích návyků, protože kolísavé množství vitamínu K v potravinách může ovlivnit léčbu warfarinem. Podmínky, které mohou ovlivnit léčbu jsou přechod na vegetariánskou stravu, extrémní diety, deprese, zvracení, průjem, steatorea nebo podvýživa způsobená jinými faktory.

## Krvácení

Pokud dojde během léčby warfarinem ke krvácení, je třeba mít podezření na místní příčiny bez ohledu na aktuální hladinu INR. Krvácení z gastrointestinálního traktu může být způsobeno vředem nebo nádorem a krvácení z urogenitálního traktu může být způsobeno nádorem nebo infekcí.

## Zvláštní stavy

Hypertyreóza, horečka a nekompensovaná srdeční insuficience mohou zesilovat účinek warfarinu. Při hypotyreóze může být účinek warfarinu snížen.

## Antikoagulancii indukovaná nefropatie

U pacientů s poruchou integrity glomerulů nebo s onemocněním ledvin v anamnéze může dojít k akutnímu poškození ledvin, pravděpodobně v souvislosti s epizodami nadměrné antikoagulace a hematurie. Bylo hlášeno několik případů u pacientů bez dříve existujícího onemocnění ledvin. U pacientů se supratherapeutickou hodnotou INR a hematurií (včetně mikroskopické) se doporučuje pečlivé sledování včetně vyhodnocení funkce ledvin.

Při mírné jaterní insuficienci je účinek warfarinu zvýšený. Při insuficienci ledvin a při nefrotickém syndromu dochází ke zvýšení volné frakce warfarinu v plazmě, což v závislosti na přidružených onemocněních pacienta vede buď ke zvýšení, nebo ke snížení účinku warfarinu. Za těchto okolností je nutné pečlivě monitorovat klinický stav pacienta a hodnoty INR.

## Kalcifylaxe

Kalcifylaxe je vzácný syndrom vaskulární kalcifikace s nekrózou kůže spojený s vysokou mortalitou. Toto onemocnění je pozorováno zejména u pacientů s onemocněním ledvin v konečném stadiu

vyžadujícím dialýzu nebo u pacientů se známými rizikovými faktory, jako jsou nedostatek proteinů C nebo S, hyperfosfatemie, hyperkalcemie nebo hypoalbuminemie. U pacientů užívajících warfarin byly hlášeny vzácné případy kalcifylaxe, a to i když netrpěli onemocněním ledvin. V případě diagnostikování kalcifylaxe je třeba zahájit vhodnou léčbu a mělo by se zvážit přerušování léčby warfarinem.

Pomocné látky:

Obsah laktózy

Přípravek obsahuje laktózu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

Přípravek Warfarin PMCS 5 mg tablety dále obsahuje azobarvivo (hlinitý lak azorubinu), který může způsobit alergické reakce.

#### 4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Warfarin má úzké terapeutické rozmezí a je nutná opatrnost při jakékoli souběžné léčbě. Informace o úpravě dávky warfarinu a terapeutickém monitorování je třeba získat z informací o jednotlivých přípravcích pro každou novou souběžnou léčbu. Pokud nejsou dostupné žádné informace, měla by být zvážena možnost interakce. Při zahájení jakékoli nové léčby je třeba zvážit zvýšené monitorování, pokud existují pochybnosti o rozsahu interakce.

Warfarin je směs enantiomerů. (R)-warfarin je metabolizován primárně CYP1A2 a CYP3A4. (S)-warfarin je metabolizován primárně CYP2C9.

Léky, které soutěží jako substráty pro tyto cytochromy nebo inhibují jejich aktivitu, mohou zvyšovat plazmatické koncentrace warfarinu a INR, což potenciálně zvyšuje riziko krvácení. Pokud jsou tyto léky podávány současně, může být nutné snížit dávku warfarinu a zvýšit úroveň monitorování.

Naopak léky, které indukují tyto metabolické cesty, mohou plazmatickou koncentraci warfarinu a INR snižovat, což může vést ke snížení účinnosti warfarinu. Při současném podávání těchto léků může být nutné zvýšit dávku warfarinu a zvýšit úroveň monitorování.

Následující tabulka poskytuje informace ohledně očekávaného účinku jiných léčivých přípravků v kombinaci s warfarinem.

Interagující léčivo	Účinek zahájení léčby	Účinek vysazení*
Induktory CYP1A2, CYP2C9 a CYP3A4	Snížené plazmatické koncentrace warfarinu s rizikem subterapeutické léčby.	Zvýšené plazmatické koncentrace warfarinu s rizikem supratherapeutické léčby.
Inhibitory (substráty) CYP1A2, CYP2C9 nebo CYP3A4	Zvýšené plazmatické koncentrace warfarinu s rizikem supratherapeutické léčby.	Snížené plazmatické koncentrace warfarinu s rizikem subterapeutické léčby.

\* U látek, které působí jako induktory, může účinek přetrvávat několik týdnů po vysazení.

Warfarin má interakce s mnoha jinými léky. Některé léky, např. kolestyramin, mohou ovlivňovat absorpci nebo enterohepatickou recirkulaci warfarinu. Může docházet k indukci (např. antiepileptika nebo antituberkulotika) nebo k inhibici (např. amiodaron nebo metronidazol) jaterního metabolismu warfarinu. Dále je třeba počítat s přerušением indukce nebo inhibice. Warfarin může být vytěsněn z plazmatických vazeb na bílkoviny, což zvyšuje jeho volnou frakci, a pokud nedojde k jaternímu selhání pacienta, zrychlený metabolismus a eliminace warfarinu vedou k snížení účinku.

Léky ovlivňující krevní destičky a primární hemostázi (např. kyselina acetylsalicylová, klopidogrel, tiklopidin, dipyridamol, tirofiban, přímá perorální antikoagulancia jako dabigatran a apixaban a většina nesteroidních protizánětlivých léků) mohou mít za následek farmakodynamickou interakci a způsobit

u pacienta predispozici k těžkým krvácivým komplikacím. Penicilin ve velkých dávkách má stejný účinek na primární hemostázi.

Anabolické steroidy, azapropazon, erytromycin a některé cefalosporiny přímo redukuje syntézu koagulačních faktorů závislou na vitamínu K a tím zesilují účinek warfarinu.

Účinek warfarinu se snižuje také požíváním velkého množství potravin bohatých na vitamín K. Snížená absorpce vitamínu K, způsobená např. průjmem, může zesilovat účinek warfarinu. Pacienti s nepřiměřeným příjmem potravin s obsahem vitamínu K jsou závislí na vitamínu K<sub>2</sub> produkovaném střevními bakteriemi. U těchto pacientů může řada antibiotik redukovat syntézu vitamínu K<sub>2</sub> vedoucí k zvýšenému účinku warfarinu.

Inhibitory proteázy (např. ritonavir, lopinavir) mohou měnit plazmatické koncentrace warfarinu. Při zahájení souběžné léčby se doporučuje časté sledování INR.

Antidepresiva SNRI (např. venlafaxin, duloxetin) a SSRI (např. fluoxetin, sertralin) mohou při současném užívání s warfarinem zvýšit riziko krvácení.

Nadměrná konzumace alkoholu při současném selhání funkce jater zesiluje účinek warfarinu. Účinek warfarinu může potencovat i chinin, obsažený v toniku. Brusinkový džus a jiné produkty s obsahem brusinek mohou potencovat účinek warfarinu, a proto je třeba se vyhnout souběžnému použití.

Pokud je nutné poskytnout pacientovi, který se léčí warfarinem, dočasnou úlevu od bolesti, doporučuje se použít paracetamol nebo opiáty.

Warfarin může zesílit účinek perorálně podávaných antidiabetik ze skupiny derivátů sulfonylurey.

Vliv na účinek warfarinu byl popsán u následujících léků:

*Zvýšený účinek:*

### **Všechny nesteroidní protizánětlivé látky (NSAID) a antikoagulantia**

Analgetika: dextropropoxyfen, paracetamol (účinek se projeví po 1 až 2 týdnech současného užívání), tramadol

Antiarytmika: amiodaron, propafenon, chinidin

Antibakteriální látky: amoxicilin, azithromycin, cefalexin, cefamandol, cefmenoxim, cefmetazol, cefoperazon, cefuroxim, chloramfenikol, ciprofloxacín, clarithromycin, clindamycin, doxycyklin, erythromycin, gatifloxacín, grepafloxacín, isoniazid, latamoxef, levofloxacín, metronidazol, moxifloxacín, kyselina nalidixová, norfloxacín, ofloxacín, roxithromycin, sulfafurazol, sulfamethizol, sulfamethoxazol-trimethoprim, sulfafenazol, tetracyklin

Antimykotika: azolová antimykotika (např. flukonazol, itrakonazol, ketokonazol a mikonazol (také perorální gel))

Léky proti dně: alopurinol, sulfinpyrazon

Antineoplastické a imunomodulační látky: kapecitabin, cyklofosfamid, etoposid, fluorouracil, flutamid, ifosfamid, leflunomid, mesna, methotrexát, sulofenur, tamoxifen, tegafur, inhibitory EGFR (např. gefitinib), monoklonální protilátky (např. trastuzumab)

Kardiovaskulární léky: digoxin, metolazon, propranolol

Gastrointestinální léky: cimetidin, inhibitory protonové pumpy (např. omeprazol)

Léky regulující lipidy: bezafibrát, klofibrát, fenofibrát, fluvastatin, gemfibrozil, lovastatin, simvastatin

Vitaminy: vitamín A, vitamín E

Jiné: karboxyuridin, chloralhydrát, kodein, disulfiram, kyselina etakrynová, fluvoxamin, vakcíny proti chřipce, interferon alfa a beta, proguanil, chinin, (anabolické a androgenní) steroidní hormony, hormony štítné žlázy, troglitazon, kyselina valproová, zafirlukast, celekoxib, azapropazon, feprazon, indomethacin, lepirudin, oxyfenbutazon, fenylobutazon, piroxikam, rofekoxib, sulindac, tolmentin

Existují zprávy, které naznačují, že noskapin i chondroitin sulfát mohou u pacientů užívajících warfarin zvýšit INR.

U pacientů užívajících glukosamin a perorální antagonisty vitamínu K bylo hlášeno zvýšení INR. Pacienti léčení perorálními antagonisty vitamínu K by proto měli být v době zahájení nebo ukončení léčby glukosaminem pečlivě sledováni.

*Snížený účinek:*

Antibakteriální látky: kloxacilin, dicloxacilin, nafcilin, rifampicin

Antiepileptika: karbamazepin, fenobarbital, primidon

Antineoplastické a imunomodulační látky: azathioprin, cyklosporin, merkaptopurin, mitotan

Anxiolytická sedativa, hypnotika a antipsychotika: barbituráty, chlórdiazepoxid

Diuretika: chlortalidon, spironolakton

Jiné: aminoglutethimid, disopyramid, griseofulvin, mesalazin, nevirapin, trazodon, aprepitant, bosentan, vitamin C

Rostlinné přípravky

Rostlinné přípravky mohou buď zesílit účinek warfarinu, např. ginkgo (*Ginkgo biloba*), česnek (*Allium sativum*), andělíka čínská nazývaná také dong quai (*Angelica sinensis*, obsahuje kumariny), papája (*Carica papaya*) nebo šalvěj (*Salvia miltiorrhiza*, snižuje eliminaci warfarinu) nebo snížit účinek warfarinu, jako např. ženšen (*Panax spp.*). Účinek warfarinu lze také snížit současným užíváním rostlinných přípravků obsahujících třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*). Je to způsobeno indukci enzymů metabolizujících léky způsobených třezalkou tečkovanou. Rostlinné přípravky obsahující třezalku tečkovanou proto nelze kombinovat s warfarinem. Indukční účinek může přetrvávat až 2 týdny po ukončení užívání třezalky. Pokud pacient třezalku již používá, zkontrolujte INR a ukončete užívání třezalky. Důkladně sledujte INR, protože se může zvýšit poté, co se třezalka tečkovaná již nepodává. Může být nutné upravit dávku warfarinu.

Během léčby warfarinem by se doplňky stravy měly používat opatrně.

Příjem vitamínu K obsažený v potravinách má být během léčby warfarinem maximálně vyrovnán. Nejbohatším zdrojem vitamínu K je zelená a listová zelenina, např.: amarantové listy, avokádo, brokolice, růžičková kapusta, zelí, řepkový olej, lístky čajotu, pažitka, koriandr, slupky okurek (avšak nikoliv loupané okurky), čekanka, kapusta, kiwi, hlávkový salát, mátové listy, nať hořčice, olivový olej, petržel, hrášek, pistácie, červené mořské řasy, špenát, jarní cibulka, sójové boby, sójový olej, čajové lístky (nikoliv však čaj), lístky vodnice (tuřín) nebo řeřicha.

Kouření může zvýšit clearance warfarinu a kuřáci mohou vyžadovat mírně zvýšené dávky ve srovnání s nekuřáky. Na druhou stranu odvykání kouření může zvýšit účinek warfarinu. Je proto nutné pečlivě sledovat INR, když chronický kuřák přestane kouřit.

#### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

##### Těhotenství

Warfarin prochází placentou. Warfarin podávaný v průběhu celého těhotenství může způsobit warfarinovou embryopatii (fetální warfarinový syndrom a malformace CNS), především pak, je-li

warfarin podáván během organogeneze (6. až 12. týden). Fetální warfarinový syndrom je charakterizovaný nosní hypoplazií, tečkováním v epifyzálních částech kostí, hypoplazií končetin, optickou atrofií, mikrocefalií, psychickou a růstovou retardací a šedým zákalem, který může způsobit celkovou nebo částečnou slepotu. Odhaduje se, že warfarinové embryopatie se vyskytují u 4 až 6 % těhotenství, během nichž byl warfarin užíván, přičemž jejich pravděpodobnost se zvyšuje v případě užívání denních dávek vyšších než 5 mg. Kumarinové deriváty, mezi které se řadí i warfarin, byly spojovány se zvýšeným rizikem krvácení matky a dítěte, a úmrtím dítěte, zejména v období kolem porodu a během porodu. Z těchto důvodů je warfarin absolutně kontraindikován v průběhu 6. až 12. týdne těhotenství a od 36. týdne těhotenství. Během ostatních fází těhotenství je nutné pečlivě zvážit riziko ohrožení plodu vlivem užívání warfarinu a porovnat jej s možným rizikem pro matku a plod, pokud by warfarin užíván nebyl. Pokud je to možné, warfarin by neměl být používán během celého průběhu těhotenství. Antitrombotickou léčbu během těhotenství je nutné plánovat individuálně pod dohledem klinického specialisty.

#### Kojení

Warfarin se nevyklučuje do mateřského mléka. Kojení může pokračovat během léčby warfarinem.

#### 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Není relevantní.

#### 4.8 Nežádoucí účinky

Velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ), vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ), velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ ), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Cévní poruchy	časté	krvácení
	vzácné	kumarinová nekróza, syndrom purpurových prstů
	velmi vzácné	vaskulitida
	není známo	cholesterolová embolie
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	velmi vzácné	tracheální kalcifikace
Gastrointestinální poruchy	časté	nauzea, zvracení, průjem
Poruchy jater a žlučových cest	velmi vzácné	reverzibilní zvýšení hladin hepatického enzymu, cholestatická hepatitida
Poruchy kůže a podkožní tkáň	velmi vzácné	reverzibilní alopecie, vyrážka
	není známo	kalcifylaxe
Poruchy ledvin a močových cest	není známo	Antikoagulancii indukovaná nefropatie (viz bod 4.4)
Poruchy reprodukčního systému a prsu	velmi vzácné	priapismus
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	velmi vzácné	alergické reakce (obvykle se projevují kožní vyrážkou)

Často udávanými nežádoucími účinky léčby warfarinem jsou krvácivé komplikace. Celková frekvence výskytu krvácení je přibližně 8 % ročně pro celkové krvácení, zahrnující drobné (6 % ročně), silné (1 % ročně) a smrtelné (0,25 % ročně) krvácení. Nejčastějším rizikovým faktorem intrakraniálního krvácení je neléčená nebo nekontrolovaná hypertenze. Pravděpodobnost krvácení se zvyšuje s výrazným růstem hodnoty INR nad cílové rozmezí. Vyskytne-li se u pacientů krvácení, i přesto, že hodnota INR je v terapeutickém rozmezí, existuje zpravidla další přidružený stav, který je nutné vyšetřit.

Kumarinová nekróza je vzácnou komplikací ( $<0,1\%$ ) léčby warfarinem. Zpočátku se projevuje otokem a ztmavými kožními lézemi obvykle na dolních končetinách nebo na hýždích, mohou se však objevit i na jiných místech. Později dochází k nekróze lézí. 90 % pacientů jsou ženy. Léze se objevují od 3. do 10. dne léčby warfarinem a jejich etiologie zahrnuje relativní nedostatek antitrombotických proteinů C a S. Vrozený nedostatek těchto proteinů může představovat predispoziční faktor pro vznik těchto komplikací. Z uvedených důvodů je u těchto pacientů nutné zahajovat léčbu warfarinem souběžně



s heparinem při použití nízkých počátečních dávek warfarinu. Vyskytnou-li se komplikace, je nutné léčbu warfarinem přerušit a pokračovat v podávání heparinu, až do zahojení lézí nebo do vytvoření jizvy.

Syndrom purpurových prstů je ještě vzácnější komplikací při léčbě warfarinem. Pacienti jsou zpravidla muži, typicky mají arteriosklerotické onemocnění. Warfarin je považován za příčinu hemoragií do ateromatózních plátů vedoucí k mikroembolizaci. Mohou se vyskytnout symetrické purpurové léze na kůži prstů a chodidel a tyto léze jsou provázeny palčivou bolestí. Léčbu warfarinem je nutné přerušit, poté kožní léze zpravidla pomalu zmizí.

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv, Šrobárova 48, 100 41 Praha 10;

webové stránky: [www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek).

## 4.9 Předávkování

V případě mírného předávkování a při postupném předávkování zpravidla stačí vysadit léčbu warfarinem, dokud se INR nevrátí do cílového rozmezí. Užil-li pacient nadměrnou dávku, z důvodu rizika krvácení se nedoporučuje výplach žaludku. Aby se zamezilo absorpci a enterohepatické recirkulaci warfarinu, opakovaně se podává aktivované živočišné uhlí. Podává-li se aktivované živočišné uhlí, vitamin K se musí podat parenterálně (i.v.). V případě výskytu krvácivých komplikací je možné zvrátit účinek warfarinu podáním vitaminu K, koncentrátu koagulačního faktoru nebo čerstvé mražené plazmy. Je-li perorální antikoagulace indikována také do budoucna, je nutné vyhnout se velkým dávkám vitaminu K, překračujících 10 mg. V opačném bude pacient až po dobu dvou týdnů rezistentní vůči warfarinu.

Při léčbě předávkování je možné použít následující postupy:

V případě absence klinicky závažného krvácení	
Hodnoty INR	Doporučený postup
< 5,0	Je-li INR v terapeutickém rozmezí, vysad'te příští dávku warfarinu a obnovte léčbu nižšími dávkami.
5,0–9,0	Když je INR v terapeutickém rozmezí, vysad'te příští 1 až 2 dávky warfarinu a obnovte léčbu nižšími dávkami, NEBO vysad'te 1 dávku warfarinu a podejte vitamin K v dávce 1 až 2,5 mg p.o.
> 9,0	Vysad'te warfarin a podejte vitamin K v dávce 3 až 5 mg p.o.
Je-li indikován rychlý zvrát	
Hodnoty INR	Doporučený postup
5,0–9,0 a plánovaná operace	Vysad'te warfarin a podejte vitamin K v dávce 2 až 4 mg p.o., přibližně 24 hodin před plánovaným výkonem je možné aplikovat další dávky 1 až 2 mg p.o.
> 20 nebo závažné krvácení	Aplikujte vitamin K 10 mg, pomalou i.v. infuzí. Čerstvá mražená plazma nebo koncentrát protrombinového komplexu může být rovněž indikován v závislosti na naléhavosti situace. V případě potřeby je možné opakovat podání vitaminu K každých 12 hodin.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antikoagulancia, antitrombotika, antagonisté vitaminu K, ATC kód: B01AA03.

Warfarin nebo 4-hydroxykumarin je antikoagulační látka, která brání syntéze koagulačních faktorů, závislé na vitaminu K. Z izomerů warfarinu je S-warfarin zhruba 5krát účinnější než R-warfarin. Účinek

warfarinu je založen na jeho schopnosti zamezit redukci a působení vitamínu K při syntézách koagulačních faktorů II, VII, IX a X. V terapeutických dávkách warfarin brání v syntéze koagulačních faktorů o 30 až 50 % a současně redukuje i jejich biologickou aktivitu. Warfarin dosahuje plného účinku po 2 až 7 dnech, během nichž dochází k eliminaci koagulačních faktorů již přítomných v cirkulaci.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Biologická dostupnost perorálně podávaného warfarinu přesahuje 90 % a maximální koncentrace v plazmě je dosaženo za 1,2 hodiny. Podání warfarinu s jídlem zpomaluje, avšak neredukuje míru absorpce. V určité míře dochází k enterohepatické recirkulaci. Warfarin se silně váže na sérový albumin, přičemž volná frakce kolísá mezi 0,5 a 3 %. Distribuční objem činí přibližně 0,14 l/kg. Warfarin prochází placentou, není však vylučován do mateřského mléka. Warfarin je eliminován jaterním metabolismem. Katalýzou CYP2C9 (S-warfarinu) a CYP1A2 a CYP3A (R-warfarinu) je rozložen na neaktivní metabolity, které jsou vylučovány do moči. Eliminační poločas S-warfarinu je 18 až 35 hodin a R-warfarinu 20 až 70 hodin.

## **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Studie na zvířatech prokázaly, že warfarin je teratogenní. V jiných ohledech dostupné předklinické údaje o bezpečnosti neodhalily žádné další informace významné pro člověka.

# **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

## **6.1 Seznam pomocných látek**

### Warfarin PMCS 2 mg tablety

Monohydrát laktózy

Kukuřičný škrob

Granulovaná mikrokrytalická celulóza

Magnezium-stearát

Koloidní bezvodý oxid křemičitý

### Warfarin PMCS 5 mg tablety

Monohydrát laktózy

Kukuřičný škrob

Granulovaná mikrokrytalická celulóza

Magnezium-stearát

Koloidní bezvodý oxid křemičitý

Hlinitý lak azorubinu

## **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

## **6.3 Doba použitelnosti**

5 let.

## **6.4 Zvláštní opatření pro uchování**

Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Uchovávejte blistr v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

## **6.5 Druh obalu a obsah balení**

PVC/Al průhledný blistr nebo PVC/PVdC/Al průhledný blistr, krabička.

Velikost balení: 50 nebo 100 tablet.  
Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

#### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

Žádné zvláštní požadavky.

#### **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

#### **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

Warfarin PMCS 2 mg tablety: 16/626/00-C

Warfarin PMCS 5 mg tablety: 16/627/00-C

#### **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 20. 12. 2000

Datum posledního prodloužení registrace: 30. 9. 2015

#### **10. DATUM REVIZE TEXTU**

31. 1. 2024