

## SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

### 1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

Martefarin 3 mg tablete

Martefarin 5 mg tablete

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

3 mg tablete: Jedna tableta sadrži 3 mg varfarinnatrija.

5 mg tablete: Jedna tableta sadrži 5 mg varfarinnatrija.

Pomoćne tvari: laktoza hidrat (3 mg tablete: laktoza hidrat što odgovara 85,1 mg laktoze, 5 mg tablete: laktoza hidrat što odgovara 84,6 mg laktoze).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

3 mg tablete: svijetloplave tablete, mogu imati točkice, okrugle, plosnate, ukošenih rubova s oznakom "ORN 17", promjera 7 mm i razdjelnom crtom na jednoj strani.

5 mg tablete: ružičaste, mogu imati točkice, okrugle, plosnate, ukošenih rubova s oznakom "ORN 18", promjera 7 mm i razdjelnom crtom na jednoj strani.

Tableta se može podijeliti na dvije jednake polovice.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1 Terapijske indikacije

- Liječenje i prevencija duboke venske tromboze i plućne embolije
- Sekundarna prevencija infarkta miokarda i prevencija tromboembolijskih komplikacija (moždani udar ili sistemska embolija) nakon infarkta miokarda
- Prevencija tromboembolijskih komplikacija (moždani udar ili sistemska embolija) u bolesnika satrijskim fibrilacijama, s bolešću srčanih zalistaka ili s umjetnim srčanim zaliscima.

#### 4.2 Doziranje i način primjene

Ciljni raspon vrijednosti INR kod liječenja oralnim antikoagulansima:

Profilaksa tromboembolijskih komplikacija u bolesnika s umjetnim srčanim zaliscima: INR 2,5-3,5.

Ostale indikacije: INR 2,0-3,0.

Odrasli:

Bolesnicima normalne tjelesne težine i spontanog INR-a ispod 1,2 daje se 10 mg varfarina tijekom tri uzastopna dana. Doziranje se nastavlja u skladu s donjom tablicom, na osnovi mjerenja INR-a četvrtog dana.

Kod ambulantno liječenih bolesnika i kod bolesnika s nasljednim nedostatkom proteina C ili S (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8), preporučena početna doza je 5 mg varfarina (\*) tijekom tri uzastopna dana. Doziranje se nastavlja u skladu s donjom tablicom, na osnovi mjerenja INR-a četvrtog dana.

Za starije bolesnike, za bolesnike manjeg rasta, za one koji imaju spontani INR veći od 1,2 ili za one koji imaju bolest (vidjeti dio 4.4) ili primaju lijek (vidjeti dio 4.5) koji utječu na djelotvornost liječenja antikoagulansima, preporučena početna doza je 5 mg varfarina (\*) tijekom dva uzastopna dana. Doziranje se nastavlja u skladu s donjom tablicom, na osnovi mjerenja INR-a trećeg dana.

Dan	INR	Doza 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 izostaviti jedan dan
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 izostaviti jedan dan, potom 1,5 izostaviti dva dana, potom 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>Tjedna doza varfarina</u> povećati za 20% povećati za 10% održavati dozu smanjiti za 10% izostaviti sve dok INR <4,5, nastaviti dozom smanjenom za 20%

Mjerenja vrijednosti INR-a provode se svaki dan sve dok se ne postigne stabilna ciljna razina, za što je obično potrebno 5 do 6 dana od početka liječenja. Razmaci između mjerenja INR-a produljuju se svaki tjedan sve do željenog razmaka od 4 tjedna između dva mjerenja. Ako postoje velika kolebanja vrijednosti INR-a ili ako bolesnik ima bolest jetre ili bolest koja utječe na apsorpciju vitamina K, razmaci između mjerenja moraju biti kraći od 4 tjedna. Dodavanje novih lijekova ili prestanak primjene starih lijekova zahtijeva učestalija mjerenja INR-a. Kod dugotrajnog liječenja, tjedna doza varfarina prilagođava se u skladu s gornjom tablicom. Ako je potrebno prilagoditi dozu, sljedeće mjerenje INR-a je potrebno provesti 1 ili 2 tjedna nakon prilagodbe doze. Potom se razmaci između mjerenja mogu ponovno produljiti do 4 tjedna.

#### Pedijatrijska populacija:

Podaci iz kontroliranih kliničkih ispitivanja su jako ograničeni. Ne preporučuje se liječenje novorođenčadi varfarinom zbog rizika od istodobnog nedostatka vitamina K. Početak i praćenje liječenja antikoagulansima u djece provode pedijatri. Doziranje se može prilagoditi u skladu s donjom tablicom.

I Dan 1	Ako je početna vrijednost INR 1,0 do 1,3 udarna doza = 0,2 mg/kg p.o.
II Udarni dani 2 do 4, ako je INR 1,1 do 1,3 1,4 do 1,9 2,0 do 3,0 3,1 do 3,5 >3,5	Postupak Ponoviti udarnu dozu 50% udarne doze 50% udarne doze 25% udarne doze Izostaviti dozu sve dok INR ne bude <3,5, potom ponovno početi s dozom 50% manjom od prethodne doze
III Održavanje, ako je INR 1,1 do 1,4 1,5 do 1,9 2,0 do 3,0 3,1 do 3,5 >3,5	Postupak (tjedna doza) Povećati dozu za 20% Povećati dozu za 10% Bez promjene Smanjiti dozu za 10% Izostaviti dozu sve dok INR ne bude <3,5, potom ponovno početi s dozom 20% manjom od prethodne doze

### Elektivni kirurški zahvat

Pre-, peri- i postoperativno liječenje antikoagulansima može se provesti na sljedeći način (ako je hitno potrebno poništiti učinak oralnih antikoagulanasa, vidjeti dio 4.9).

Odrediti vrijednost INR-a tjedan dana prije zakazanog kirurškog zahvata.

Prekinite primjenu varfarina 1 do 5 dana prije kirurškog zahvata. Ako bolesnik ima visok rizik za trombozu, mora se profilaktički supkutano primijeniti niskomolekularni heparin.

Trajanje prekida liječenja varfarinom ovisi o INR-u. Prekinite primjenu varfarina

- 5 dana prije kirurškog zahvata ako je INR > 4,0
- 3 dana prije kirurškog zahvata ako je INR 3,0 do 4,0
- 2 dana prije kirurškog zahvata ako je INR 2,0 do 3,0.

Odredite INR večer prije kirurškog zahvata i primijenite 0,5 do 1 mg vitamina K oralno ili intravenski ako je INR > 1,8.

Razmotrite potrebu za infuzijom nefrakcioniranog heparina ili profilaktičkim liječenjem niskomolekularnim heparinom na dan kirurškog zahvata.

Nastavite sa supkutanom primjenom niskomolekularnog heparina 5 do 7 dana nakon kirurškog zahvata istodobno s ponovno započetim liječenjem varfarinom.

Nastavite s primjenom varfarina u normalnoj dozi održavanja istu večer nakon manjeg kirurškog zahvata i na dan kada bolesnik počne primati enteralnu prehranu nakon većeg kirurškog zahvata.

*Stariji:* stariji bolesnici zahtijevaju niže doze od mladih odraslih. Dob ne utječe na farmakokinetiku varfarina. Zahtjev za smanjenjem doze postoji radi promjena u farmakodinamici.

*Oštećenje bubrežne funkcije:* ovisno o komorbiditetu, bolesniku s oštećenom bubrežnom funkcijom mogu biti potrebne niže ili više doze varfarina (vidjeti dio 4.4 i 5.2)

*Oštećenje jetrene funkcije:* bolesnicima s oštećenom jetrenom funkcijom mogu biti potrebne niže doze varfarina. Oštećena jetrena funkcija može pojačati učinak varfarina zbog inhibirane sinteze faktora zgrušavanja i smanjenog metabolizma varfarina (vidjeti dio 4.3 i 4.4).

### 4.3 Kontraindikacije

- Prvo tromjesečje i zadnja četiri tjedna trudnoće (vidjeti također dio 4.6)
- Sklonost krvarenju (von Willebrandova bolest, hemofilije, trombocitopenija i poremećaji funkcije trombocita)
- Teško zatajivanje jetre i ciroza jetre
- Neliječena ili nekontrolirana hipertenzija
- Nedavno intrakranijalno krvarenje. Stanja koja povećavaju sklonost intrakranijalnom krvarenju, poput aneurizme moždanih arterija
- Sklonost čestim padovima uslijed neuroloških ili drugih zdravstvenih stanja
- Kirurški zahvat na središnjem živčanom sustavu ili oku
- Stanja koja povećavaju sklonost krvarenju u gastrointestinalnom ili mokraćnom traktu, poput prethodnih komplikacija gastrointestinalnog krvarenja, divertikulitisa ili zloćudnih bolesti
- Infektivni endokarditis (vidjeti također dio 4.4) ili perikardijalna efuzija
- Demencija, psihoze, alkoholizam i druge situacije gdje suradljivost bolesnika nije zadovoljavajuća i gdje se liječenje antikoagulansima ne može primijeniti na siguran način
- Preosjetljivost na varfarin ili na neku od pomoćnih tvari
- Istodobna primjena gospine trave (*Hypericum perforatum*)

### 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Ako je potreban brzi antitrombotički učinak, liječenje se mora najprije započeti heparinom. Potom se nastavlja liječenje heparinom zajedno sa započetim liječenjem varfarinom tijekom najmanje 5 do 7 dana, sve dok vrijednosti INR-a ne budu unutar ciljnog raspona tijekom najmanje dva dana (vidjeti dio 4.2).

Postoji veliki rizik interakcija kada se varfarin uzima istodobno s drugim lijekovima, biljnim lijekovima ili dodacima prehrani. Stoga se preporučuje pojačani nadzor terapijskog odgovora na varfarin kada se tijekom liječenja varfarinom započinje ili prekida liječenje s drugim lijekovima (vidjeti dio 4.5).

Odgovor i potrebne doze varfarina ovise o genetskoj varijaciji CYP2C9 i VKORC1 gena (poznati su multipli aleli oba gena) te o kliničkim značajkama pojedinog bolesnika (npr. dob, visina, težina). Prilagodba doze može biti potrebna na temelju genotipa bolesnika. Bolesnici koji su klasificirani kao slabi CYP2C9 metabolizatori obično trebaju niže početne i doze održavanja (vidjeti dio 5.2).

Rezistencija na varfarin je vrlo rijetka pojava. Zabilježeni su samo pojedinačni slučajevi. Tim bolesnicima potrebne su 5 do 20 puta veće doze varfarina za postizanje terapijskog odgovora. Ako je odgovor bolesnika na varfarin slab, potrebno je isključiti druge vjerojatnije uzroke: nesuradljivost bolesnika, interakcije s drugim lijekovima ili hranom, kao i laboratorijske greške.

Kako bi se izbjegla kumarinska nekroza (vidjeti dio 4.8), bolesnike s nasljednim nedostatkom antitrombotičkog proteina C ili S mora se prvo liječiti heparinom. Istodobno započete udarne doze varfarina ne smiju premašiti 5 mg. Liječenje heparinom mora se nastaviti tijekom 5 do 7 dana, kako je opisano u prethodnom ulomku.

Poseban oprez nužan je kod liječenja starijih bolesnika. Mora se osigurati suradljivost bolesnika i sposobnost praćenja strogih pravila za doziranje. Metabolizam varfarina u jetri kao i sinteza čimbenika zgrušavanja krvi usporeni su u starijih osoba, što može lako dovesti do pretjeranog učinka varfarina. Liječenje se mora oprezno započeti (vidjeti dio 4.2).

Vađenje zubi se obično može izvesti pri INR 2-2,2. Kod drugih kirurških zahvata, potreban je oprez i INR je potrebno prilagoditi razini koja odgovara zahvatu.

Moraju se izbjegavati drastične promjene prehrambenih navika jer količina vitamina K u hrani može utjecati na terapiju varfarinom. Stanja koja mogu imati učinak na terapiju su prelazak na vegetarijansku prehranu, ekstremna dijeta, depresija, povraćanje, dijareja, steatoreja ili malapsorpcija drugih uzroka.

Ako se tijekom liječenja varfarinom pojavi krvarenje, neovisno o trenutnoj INR vrijednosti, mora se posumnjati na lokalne uzroke. Do krvarenja iz gastrointestinalnog trakta može doći zbog ulkusa ili tumora, a krvarenje iz urogenitalnog trakta može biti uzrokovano tumorom ili infekcijom.

Hipertireoza, vrućica i nekompensirano zatajivanje srca mogu povećati učinak varfarina. Kod hipotireoze učinak varfarina može biti smanjen. Kod umjerenog zatajivanja jetre učinak varfarina je povećan. Kod bubrežnog zatajivanja i nefrotskog sindroma udio slobodnog oblika varfarina u plazmi je povećan, što, ovisno o komorbiditetima bolesnika može dovesti do povećanog ili smanjenog učinka varfarina. U svim tim okolnostima moraju se pažljivo nadzirati klinička situacija bolesnika i vrijednosti INR-a.

Usljed lokalnih ili regionalnih preporuka za liječenje i različitih bioanalitičkih metoda, mogu postojati izmjene terapijskog INR-a.

Tablete sadrže laktozu (vidjeti dio 2). Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi trebali uzimati ovaj lijek.

#### 4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Varfarin je smjesa enantiomera. R-varfarin metaboliziraju primarno CYP1A2 i CYP3A4. S-varfarin metabolizira primarno CYP2C9.

Lijekovi koji se natječu za te citokrome kao supstrati ili koji inhibiraju njihovu aktivnost mogu povećati koncentraciju varfarina u plazmi i INR, potencijalno povećavajući rizik od krvarenja. Kod istodobne primjene tih lijekova dozu varfarina će možda trebati smanjiti i razinu praćenja povećati.

Obratno, lijekovi koji induciraju te metaboličke puteve mogu smanjiti koncentraciju varfarina u plazmi i INR, potencijalno dovodeći do smanjene djelotvornosti. Kod istodobne primjene tih lijekova može biti potrebno povećati dozu varfarina i razinu praćenja.

Sljedeća tablica daje neke smjernice oko očekivanog učinka drugih lijekova na varfarin.

Lijek s kojim varfarin stupa u interakciju	Učinak na početku liječenja	Učinak na prekid liječenja*
Induktori CYP1A2, CYP2C9 ili CYP3A4	Smanjuju koncentraciju varfarina u plazmi s rizikom subterapijskog liječenja	Povećavaju koncentraciju varfarina u plazmi s rizikom supratherapijskog liječenja
Inhibitori (supstrati) CYP1A2, CYP2C9 ili CYP3A4	Povećavaju koncentraciju varfarina u plazmi s rizikom supratherapijskog liječenja	Smanjuju koncentraciju varfarina u plazmi s rizikom subterapijskog liječenja

\* Za tvari koje djeluju kao induktori učinak može trajati nekoliko tjedana nakon prekida liječenja.

Neki lijekovi, poput kolestiramina, mogu utjecati na apsorpciju ili enterohepatičku recirkulaciju varfarina. Može doći do indukcije (npr. antiepilepticima ili antituberkuloticima) ili inhibicije (npr. amiodaronom ili metronidazolom) metabolizma varfarina u jetri. Prekid indukcije ili inhibicije treba također uzeti u obzir.

Varfarin se može istisnuti s mjesta vezanja na proteine plazme, čime se povećava udio slobodnog oblika uslijed čega su, osim ako bolesnik ima zatajenje jetre, metabolizam i eliminacija varfarina povećani, što smanjuje učinak varfarina.

Lijekovi koji utječu na trombocite i primarnu hemostazu (npr. acetilsalicilna kiselina, klopidogrel, tiklopidin, dipiridamol i većina nesteroidnih protuupalnih lijekova) mogu dovesti do farmakodinamičke interakcije i povećati sklonost bolesnika za teške komplikacije krvarenja. Penicilini u visokim dozama imaju isti učinak na primarnu hemostazu.

Anabolički steroidi, azapropazon, eritromicin i neki cefalosporini izravno smanjuju sintezu čimbenika zgrušavanja krvi ovisnu o vitaminu K i povećavaju učinak varfarina. Bogata opskrba vitaminom K putem hrane smanjuje učinak varfarina. Smanjena apsorpcija vitamina K uslijed, primjerice, dijareje, može povećati učinak varfarina. Bolesnici s nedovoljnom opskrbom vitaminom K putem hrane ovisni su o vitaminu K<sub>2</sub> kojeg proizvode crijevne bakterije. U tih bolesnika, mnogi antibiotici mogu smanjiti sintezu vitamina K<sub>2</sub>, što dovodi do povećanog učinka varfarina. Velika uporaba alkohola s istodobnim zatajenjem jetre povećava učinak varfarina. Kinin koji se nalazi u toniku također može povećati učinak varfarina.

Sok ili drugi proizvodi od brusnice mogu pojačati učinak varfarina i zbog toga se istodobna uporaba mora izbjegavati.

Ako je bolesniku potrebno privremeno ublažavanje boli tijekom primanja varfarina, preporučeni lijekovi su paracetamol ili opiodi.

Varfarin može povećati učinak oralnih antidijabetika sulfonilureje.

Za sljedeće lijekove zabilježeno je da mijenjaju učinak varfarina:

Povećani učinak:

**Svi nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAR) i antikoagulansi**

Analgetici: dekstropropoksifen, paracetamol (učinak je vidljiv nakon 1 do 2 tjedna kontinuirane uporabe), tramadol

Antiaritmici: amiodaron, propafenon, kinidin

Antibakterijski lijekovi: amoksisilin, azitromicin, cefaleksin, cefamandol, cefmenoksim, cefmetazol, cefoperazon, cefuroksim, kloramfenikol, ciprofloksacin, klaritromicin, doksiciklin, eritromicin, gatifloksacin, grepafloksacin, izoniazid, latamoksef, levofloksacin, metronidazol, moksifloksacin, nalidiksatsna kiselina, norfloksacin, ofloksacin, roksitromicin, sulfafurazol, sulfametizol, sulfametoksazol-trimetoprim, sulfafenazol, tetraciklin

Antimikotici: flukonazol, itraconazol, ketokonazol, mikonazol (također i oralni gel)

Lijekovi za liječenje gihta: alopurinol, sulfipirazon

Antineoplastici i imunomodulatori: kabecitabin, ciklofosamid, etopozid, fluorouracil, flutamid, ifosfamid, leflunomid, mesna, metotreksat, sulofenur, tamoksifen, tegafur, trastuzumab

Lijekovi za srčano-krvožilni sustav: digoksin, metolazon, propranolol

Lijekovi za probavni sustav: cimetidin, omeprazol

Lijekovi koji reguliraju lipide: bezafibrat, klofibrat, fenofibrat, fluvastatin, gemfibrozil, lovastatin, simvastatin

Vitamini: vitamin A, vitamin E

Ostali: karboksuriidin, kloralhidrat, kodein, disulfiram, etakrinatna kiselina, fluvoksamin, cjepivo protiv gripe, interferon alfa i beta, fenitoin, progvanil, kinin, (anabolički i androgeni) steroidni hormoni, tiroidni hormoni, troglitazon, valproatna kiselina, zafirlukast

Postoje prijave u kojima se navodi da noskapin, kao i glukozamin sa ili bez kondroitin sulfata mogu povećati INR u bolesnika koji su na terapiji varfarinom.

#### Smanjeni učinak:

Antibakterijski lijekovi: kloksacilin, dikloksacilin, flukloksacilin, nafcilin, rifampicin

Antiepileptici: karbamazepin, fenobarbital, primidon

Antineoplastici i imunomodulatori: azatioprin, ciklosporin, merkaptopurin, mitotan

Anksiolitici sedativi, hipnotici i antipsihotici: barbiturati, klordiazepoksid

Diuretici: klortalidon, spironolakton

Ostali: aminoglutetimid, kolestiramin, dizopiramid, grizeofulvin, mesalazin, nevirapin, trazodon, vitamin C

Biljni lijekovi mogu ili povećati učinak varfarina, npr. ginkgo (*Ginkgo biloba*), češnjak (*Allium sativum*), anđelika/dong quai (*Angelica sinensis*, sadrži kumarine), papaja (*Carica papaya*) ili crvena kadulja (*Salvia miltiorrhiza*, smanjuje eliminaciju varfarina), ili ga smanjiti, npr. ginseng (*Panax spp.*). Učinak varfarina može biti smanjen kod istodobne uporabe biljnih pripravaka gospine trave (*Hypericum perforatum*). Gospina trava inducira enzime koji metaboliziraju varfarin. Stoga se biljni pripravci koji sadrže gospinu travu ne smiju uzimati zajedno s varfarinom. Učinak indukcije može potrajati do 2 tjedna nakon prekida liječenja gospinom travom. Ako bolesnik već uzima gospinu travu, provjerite vrijednosti INR-a i prekinite liječenje gospinom travom. Pažljivo pratite vrijednosti INR-a koje se mogu povećati nakon prestanka uzimanja gospine trave. Dozu varfarina će možda biti potrebno prilagoditi.

Dodatke prehrani potrebno je primjenjivati s oprezom tijekom liječenja varfarinom.

Unos hrane koja sadrži vitamin K tijekom liječenja varfarinom mora biti ustaljen. Najbogatiji izvori vitamina K su zeleno povrće i listovi, poput listova amaranta, avokada, brokule, prokule, kupusa/kelja, ulja uljane repice, listova meksičke tikvice, vlasca, korijandera, kože krastavca (ali ne krastavac bez kože), endivije, listova raštike, kivija, listova zelene salate, listova metvice, zeleni gorušice, maslinovog ulja, peršina, graška, oraščića pistacija, listova špinata, mladog luka, ljubičaste jestive morske alge, soje, sojinog ulja, listova čaja (ali ne sami čaj), zeleni repe ili potočarke.

Pušenje može povećati klirens varfarina te u pušača mogu biti potrebne nešto više doze nego u nepušača. S druge strane, prestanak pušenja može povećati učinke varfarina. Stoga je nužno pažljivo pratiti vrijednosti INR kada kronični pušač prestaje s pušenjem.

#### **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

Varfarin prelazi placentu. Varfarin je kontraindiciran tijekom prvog tromjesečja zbog teratogenih učinaka (fetalni varfarinski sindrom i malformacije središnjeg živčanog sustava) prijavljenih kod korištenja varfarina tijekom rane trudnoće. Fetalni varfarinski sindrom karakterizira nazalna hipoplazija, okoštavanje epifiznih regija, hipoplazija ekstremiteta, optička atrofija, mikrocefalija, mentalna retardacija i retardacija rasta kao i katarakta koja može dovesti do potpune ili djelomične sljepoće. Uporaba varfarina je također kontraindicirana tijekom zadnja četiri tjedna trudnoće budući da su kumarinski derivati povezani s povećanim rizikom krvarenja majke i fetusa te smrtnosti fetusa osobito tijekom poroda. Ako je moguće, varfarin se mora izbjegavati tijekom cijele trudnoće.

U posebnim okolnostima liječenje varfarinom može razmotriti specijalist kliničar.

Varfarin se ne izlučuje u majčino mlijeko. Dojenje se može nastaviti tijekom liječenja varfarinom.

#### **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima**

Varfarin ne utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima.

#### **4.8 Nuspojave**

Sljedeće kategorije korištene su za klasifikaciju učestalosti nuspojava:

Vrlo često ( $\geq 1/10$ )

Često ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ )

Manje često ( $\geq 1/1,000$  do  $< 1/100$ )

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

Vrlo rijetko ( $< 1/10,000$ )

Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)

	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko
Krvožilni poremećaji		krvarenje		kumarinska nekroza, sindrom ljubičastog stopala	vaskulitis
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja					kalcifikacija traheja
Poremećaji probavnog sustava		mučnina, povraćanje, proljev			
Poremećaji jetre i žuči					reverzibilno povišenje jetrenih enzima, kolestatski hepatitis
Poremećaji kože i potkožnog tkiva					reverzibilna alopecija, osip
Poremećaji reproduktivnog sustava, u muškaraca					prijapizam
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene					alergijske reakcije (koje se uglavnom odražavaju u obliku kožnog osipa)
Pretrage					kolesterolska embolija

Često prijavljivane (1-10%) nuspojave liječenja varfarinom su komplikacije krvarenja. Ukupna stopa krvarenja je oko 8% godišnje za sve vrste krvarenja, koje uključuju manja krvarenja (6% godišnje), teška krvarenja (1% godišnje) i fatalna krvarenja (0,25% godišnje). Najčešći čimbenik rizika za intrakranijalno krvarenje je neliječena ili nekontrolirana hipertenzija. Vjerojatnost krvarenja povećava se s povećanjem INR-a značajno iznad ciljnog raspona. Javi li se krvarenje s vrijednostima INR-a unutar ciljnog raspona, uglavnom je prisutan neki drugi poremećaj kojeg je potrebno ispitati.



Kumarinska nekroza je rijetka (<0,1%) komplikacija liječenja varfarinom. Na početku se javlja u obliku oteklih i tamnih kožnih lezija uglavnom u donjim udovima ili na stražnjici, ali mogu se javiti i na drugim mjestima. Lezije kasnije postaju nekrotične. 90% bolesnika su žene. Lezije se javljaju od 3. do 10. dana liječenja varfarinom uslijed relativnog nedostatka antitrombotičkih proteina C i S. Nasljedni nedostatak tih proteina može povećati sklonost ovoj komplikaciji. Iz tog razloga, liječenje varfarinom se u ovih bolesnika mora započeti istodobno s heparinom, uz primjenu malih početnih doza varfarina. Dođe li do ove komplikacije, liječenje varfarinom mora se prekinuti, a liječenje heparinom nastaviti sve dok lezije ne zacijele ili ne prijeđu u ožiljke.

Sindrom ljubičastog stopala još je rjeđa komplikacija liječenja varfarinom. Pogađa uglavnom muške bolesnike koji u pravilu imaju aterosklerozu. Za varfarin se smatra da uzrokuje hemoragije ateromatoznih plakova koje dovode do mikroembolizacije. Javljaju se simetrične ljubičaste lezije kože nožnih prstiju i stopala, a na mjestu lezija osjeća se goruća bol. Liječenje varfarinom mora se prekinuti, a kožne lezije uglavnom se sporo povuku.

#### 4.9 Predoziranje

Podaci o toksičnosti su kontradiktorni. Potencijalno toksična doza za djecu je 0,5 mg/kg. Najniža prijavljena letalna doza za odrasle je 6-15 mg/kg.

*Simptomi:* Svi simptomi su posljedica poremećaja koagulacije. Mogući su simptomi krvarenja iz bilo kojeg organa. Ponekad su jedini nalaz patološki laboratorijski podaci. U nekim slučajevima simptomi su manja krvarenja poput krvarenja mukoznih membrana, hematurija. Značajno trovanje može dovesti do npr. hemoptize, hematemeze, melene, petehija, ekhimoze, intrakranijalne hemoragije, hemoragijskog šoka.

*Liječenje:* ako je opravdano, mogu se primijeniti pražnjenje želuca i aktivni ugljen. INR se provjerava u nekoliko navrata tijekom nekoliko dana. Na temelju koagulacijskih testova i kliničkih simptoma, primijenjuje se 10 mg vitamina K 1-4 puta/dan intravenozno (polovica doze kod djece mlađe od 12 godina). U slučaju teškog trovanja primijenjuju se više doze vitamina K, a u slučaju teškog krvarenja, nadomjestak faktora zgrušavanja u obliku plazme (najbolje svježe smrznuta) ili koncentrat faktora zgrušavanja (koncentrat protrombinskog kompleksa), i po mogućnosti traneksamatna kiselina. Ako ste u nedoumici uvijek raspravite o slučaju s lokalnim hematologom ili centrom za kontrolu otrovanja. Bolesnicima koji primaju antikoagulantnu terapiju i gdje potpuna reverzija nije poželjna daju se samo faktori zgrušavanja (a ne vitamin K).

Poluvrijeme varfarina je 20-55 sati. Stoga, predoziranja zahtijevaju produljeno promatranje i liječenje vitaminom K. Tablica niže predlaže mjere za liječenje predoziranja:

Klinički slučaj	Prilagodba doze/drugo liječenje
Bez krvarenja, INR>4	Pričekati 1 dan. Prilagoditi dozu.
Bez krvarenja, INR>6	Pričekati 1-2 dana. Prilagoditi dozu. Brzo novi pregled.
Bez krvarenja, INR>8	Razmotriti vitamin K. 1-2 mg i.v. ili oralno. Pričekati 2 dana. Pregled sljedeći dan. Prilagoditi dozu.
Manje krvarenje	Pričekati s varfarinom 1-2 dana. Moguće vitamin K kao i gore.
Teško	Brzo smanjiti INR na 1.5-1.6.

krvarenje	Procijenjuje se da 10 ml/kg svježe zamrznute plazme smanjuje INR sa 7 na 4 ili sa 4 na 2.2. Jedna jedinica koncentrata koagulacijskog faktora ekvivalentna je 1 ml plazme. Učinak je trenutni, ali se smanjuje nakon 6 sati. Ako učinak varfarina može biti zaustavljen, 5-10 mg vitamina K (i.v.) primijenjuje se istodobno s plazmom/koncentratom koagulacijskog faktora. Ako se očekuje da će se liječenje varfarinom nastaviti daje se niža doza vitamina K (2-5 mg). Potrebno je 6-12 sati do učinka vitamina K, s vršnim učinkom nakon 24 sata.
Intoksikacija /trovanje	Ako krvari, vidjeti gore. 10 mg vitamina K 3-4 puta na dan dok se ne procijeni da je učinak varfarina otklonjen. Liječenje može biti potrebno tijekom nekoliko dana.

## 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

### 5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antitrombotici, antagonisti vitamina K. ATK oznaka: B01AA03.

Martefarin sadrži varfarinnatrij koji je sintetički kumarinski antikoagulans. Varfarinnatrij je lako topljiva sol i od drugih pripravaka u toj skupini se razlikuje po tome što se može davati oralno i parenteralno.

Varfarin inducira antikoagulativni učinak kompetitivno blokirajući (vitamin K epoksid reduktaza i vitamin K reduktaza) redukciju vitamina K i njegovog 2,3 epoksida u vitamin  $\text{KH}_2$ . Vitamin  $\text{KH}_2$  je potreban kako bi neki koagulacijski proteini ovisni o vitaminu K (protrombinski faktor VII, IX i X) bili karboksilirani s gama glutamatnom kiselinom i tako postali koagulatивно aktivni. Inhibitori koagulacije ovisni o vitaminu K, protein C i njegov kofaktor protein S, koji se prirodno pojavljuju su također zahvaćeni do odgovarajuće razine. Inhibicijom konverzije vitamina K, liječenje varfarinom rezultira time da se u jetri stvara i izlučuje djelomično karboksilirani i dekarboksilirani koagulacijski protein. Poluvrijeme faktora zgrušavanja varira od 4-7 sati za faktor VII do 50 sati za faktor II. To znači da sustav postiže novu ravnotežu nakon nekoliko dana. Učinkovita prevencija tromboze je uglavnom postignuta nakon pet dana liječenja, a terapijski učinak opada tijekom 4-5 dana nakon završetka liječenja. Antikoagulativni učinak varfarina može se uravnotežiti niskom dozom vitamina K, dok više doze mogu dovesti do rezistencije na varfarin koja može trajati dulje od jednog tjedna. Na učinak varfarina može se utjecati farmakodinamičkim faktorima kao i farmakokinetičkim faktorima kao što su apsorpcija i metabolički klirens, tj. ista doza može imati različite učinke na različite ljude, s nekolicinom koji se čine rezistentnim i za koje je moguće da trebaju dozu koja je 5-10 puta veća od normalne, i ne beznačajan dio bolesnika trebaju samo vrlo niske doze. U obzir se mora uzeti moguća povezanost genetskih varijacija CYP2C9 i VKORC1, osjetljivosti i rezistencije na varfarin (vidjeti dio 4.4).

### 5.2 Farmakokinetička svojstva

Varfarin je racemična smjesa (S)-varfarina i (R)-varfarina. S-varfarin je 2-5 puta potentniji od R oblika s obzirom na antikoagulativni učinak. Kinetika varfarina nije ovisna o dozi.

#### *Apsorpcija*

Varfarin se apsorbira brzo i potpuno.

#### *Distribucija*

Volumen distribucije varfarina je relativno malen, s prividnim volumenom od 0,14 l/kg. Varfarin se značajno veže za proteine, sa stopom vezanja od 98-99%

### *Eliminacija*

Varfarin se gotovo potpuno eliminira putem metabolizma u inaktivne metabolite. (R)-varfarin je metaboliziran, između ostalog, putem CYP1A2, CYP3A4 i karbonil reduktaze, dok je (S)-varfarin gotovo potpuno metaboliziran putem polimorfnog enzima CYP2C9. CYP2C9 polimorfizam, koji uzrokuje značajne interindividualne razlike u sposobnosti metaboliziranja S-varfarina, znači da iste doze mogu rezultirati u velikim varijacijama postignutih koncentracija S-varfarina. Poluvrijeme R-varfarina varira između 37 i 89 sati, dok za S-varfarin varira između 21 i 43 sata. Ispitivanja radioaktivno označenog varfarina pokazala su da je do 90% oralne doze nađeno u urinu, uglavnom u obliku metabolita. Nakon završetka terapije varfarinom, razina protrombina se normalizira nakon otprilike 4-5 dana.

### Posebne skupine bolesnika

*Stariji:* Ograničeni podaci ukazuju da farmakokinetika varfarina ne ovisi o dobi (vidjeti 4.2).

*Oštećena funkcija bubrega:* Čini se da renalni klirens ne utječe na antikoagulativni učinak varfarina. Stoga, u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega ne treba prilagoditi početnu dozu (vidjeti 4.4).

*Oštećena funkcija jetre:* Oštećena funkcija jetre može pojačati učinak varfarina inhibicijom sinteze faktora zgrušavanja i smanjenjem metabolizma varfarina (vidjeti 4.2. i 4.3).

### **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Ispitivanja na životinjama pokazala su da je varfarin teratogen. Po drugim pitanjima, dostupni neklinički podaci o sigurnosti lijeka ne otkrivaju druge važne podatke za ljude.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

laktoza hidrat  
kukuruzni škrob  
želatina  
magnezijev stearat  
indigo karmin (E 132) (tablete od 3 mg)  
eritrozin (E 127) (tablete od 5 mg)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3 Rok valjanosti**

3 godine.

### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Čuvati na temperaturi ispod 25°C.  
Čuvati u originalnom pakovanju.

### **6.5 Vrsta i sadržaj unutarnjeg spremnika**

Plastična bočica (HDPE) sa zatvaračem (HDPE).

Veličine pakovanja: 30 i 100 tableta.

#### **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje**

Nema posebnih zahtjeva.

#### **7. NOSITELJ ODOBRENJA**

Medis Adria d.o.o.  
Kolarova 7  
10000 Zagreb  
Hrvatska

#### **8. KLASA RJEŠENJA O ODOBRENJU ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET**

Martefarin 3 mg tablete: UP/I-530-09/12-02/522

Martefarin 5 mg tablete: UP/I-530-09/12-02/523

#### **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET/DATUM OBNOVE ODOBRENJA ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET**

30.05.2008./31.05.2013.

#### **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Svibanj, 2013.