SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Martefarin 3 mg tablete
Martefarin 5 mg tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Martefarin 3 mg tableta sadrži 3 mg varfarinnatrija.
Martefarin 5 mg tableta sadrži 5 mg varfarinnatrija.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Martefarin 3 mg tableta:
Jedna tableta sadrži laktozu hidrat (odgovara 85,1 mg laktoze)

Martefarin 5 mg tableta:
Jedna tableta sadrži laktozu hidrat (odgovara 84,6 mg laktoze).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

Martefarin 3 mg tableta:
Svijetloplava tableta, može imati točkice, okrugla, plosnata, ukošenih rubova s oznakom "ORN 17", promjera 7 mm i razdjelnom crtom na jednoj strani. Tableta se može razdijeliti na jednake doze.

Martefarin 5 mg tableta:
Ružičasta, može imati točkice, okrugla, plosnata, ukošenih rubova s oznakom "ORN 18", promjera 7 mm i razdjelnom crtom na jednoj strani. Tableta se može razdijeliti na jednake doze.

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 s atrijskim fibrilacijama, s bolešću srčanih zalistaka ili s umjetnim srčanim zaliscima.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Ciljni raspon vrijednosti INR kod liječenja oralnim antikoagulansima:

HALMED
05 - 02 - 2025
ODOBRENO

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 nižeg 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	Tjedna doza varfarina 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.

HALMED
05 - 02 - 2025
ODOBRENO

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 antikoagulansa, 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 mlađih odraslih. Dob ne utječe na farmakokinetiku varfarina. Zahtjev za smanjenjem doze postoji radi promjena u farmakodinamici.

HALMED
05 - 02 - 2025
ODOBRENO

Oštećenje funkcije bubrega: ovisno o komorbiditetu, bolesniku s oštećenjem funkcije bubrega mogu biti potrebne manje ili veće doze varfarina (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Oštećenje funkcije jetre: bolesnicima s oštećenjem funkcije jetre mogu biti potrebne manje doze varfarina. Oštećenje funkcije jetre može pojačati učinak varfarina zbog inhibirane sinteze faktora zgrušavanja i smanjenog metabolizma varfarina (vidjeti dijelove 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 djelatnu tvar ili na neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1
- 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).

Interakcije
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).

Genetske varijacije
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 manje početne doze i manje doze održavanja (vidjeti dio 5.2).

Rezistencija
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.

HALMED
05 - 02 - 2025
ODOBRENO

Kumarinska nekroza
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.

Stariji bolesnici
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).

Kirurški zahvat
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.

Prehrana
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.

Krvarenje
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.

Posebna stanja
Hipertireoza, vrućica i nekompenzirano zatajenje srca mogu povećati učinak varfarina. Kod hipotireoze učinak varfarina može biti smanjen. Kod umjerenog zatajenja jetre učinak varfarina je povećan. Kod bubrežnog zatajenja 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.

Nefropatija povezana s antikoagulansom
U bolesnika s promijenjenim glomerularnim integritetom ili s bolešću bubrega u anamnezi može doći do akutnog oštećenja bubrega, što može biti povezano s epizodama prekomjerne antikoagulacije i hematurije. Prijavljeno je nekoliko slučajeva u bolesnika koji nisu imali otprije postojeću bolest bubrega. U bolesnika sa supraterapijskim INR-om i hematurijom (uključujući mikroskopsku) savjetuje se pomno praćenje kao i procjena funkcije bubrega.

Kalcifilaksija
Kalcifilaksija je rijedak sindrom vaskularne kalcifikacije praćene kožnom nekrozom, a povezana je s visokom smrtnošću. To je stanje uglavnom zapaženo u bolesnika sa završnim stadijem bubrežne bolesti koji su na dijalizi ili u bolesnika s poznatim rizičnim faktorima kao što su manjak proteina C ili S, hiperfosfatemija, hiperkalcemija ili hipoalbuminemija. Rijetki slučajevi kalcifilaksije zabilježeni su u bolesnika koji uzimaju varfarin, također i u odsutnosti bubrežne bolesti. U slučaju da se dijagnosticira kalcifilaksija potrebno je započeti odgovarajuće liječenje te razmotriti prestanak liječenja varfarinom.

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

HALMED
05 - 02 - 2025
ODOBRENO

Pomoćne tvari
Tablete sadrže laktozu (u obliku hidrata) (vidjeti dio 2). Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Varfarin ima usku terapijsku širinu i stoga je potreban oprez kad se uzima zajedno s drugim lijekovima. Za svaki novi lijek koji se primjenjuje istovremeno s varfarinom potrebno je uzeti u obzir posebne smjernice o prilagodbi doze varfarina i terapijskom praćenju koje su opisane u informaciji o tom lijeku. Ako nema takvih informacija i dalje treba imati na umu mogućnost interakcije. Pojačano praćenje treba uzeti u obzir prilikom početka bilo kakve nove terapije ako postoji ikakva sumnja u mogućnost postojanja interakcije.

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 supraterapijskog liječenja
Inhibitori (supstrati) CYP1A2, CYP2C9 ili CYP3A4	Povećavaju koncentraciju varfarina u plazmi s rizikom supraterapijskog 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, tirofiban, direktno djelujući oralni antikoagulansi poput dabigatrana i apiksabana i većina nesteroidnih protuupalnih lijekova) mogu dovesti do farmakodinamičke

HALMED
05 - 02 - 2025
ODOBRENO

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_2 kojeg proizvode crijevne bakterije. U tih bolesnika, mnogi antibiotici mogu smanjiti sintezu vitamina K_2, 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.

Inhibitori proteaze (npr. ritonavir, lopinavir) mogu promijeniti koncentracije varfarina u plazmi. Učestalo praćenje INR-a se preporuča kada se započinje istodobna uporaba.

SNRI (npr. venlafaksin, duloksetin) i SSRI (npr. fluoksetin, sertralin) antidepresivi mogu povećati rizik od krvarenja kada se primjenjuju istodobno s varfarinom.

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 opioidi.

Varfarin može povećati učinak oralnih antidijabetika sulfonilureje.

Za sljedeće lijekove zabilježeno je da mijenjaju učinak varfarina (popis je nepotpun):

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: amoksicilin, azitromicin, cefaleksin, cefamandol, cefmenoksim, cefmetazol, cefoperazon, cefuroksim, kloramfenikol, ciprofloksacin, klaritromicin, klindamicin, doksiciklin, eritromicin, gatifloksacin, grepafloksacin, izoniazid, latamoksef, levofloksacin, metronidazol, moksifloksacin, nalidiksatna kiselina, norfloksacin, ofloksacin, roksitromicin, sulfafurazol, sulfametizol, sulfametoksazol-trimetoprim, sulfafenazol, tetraciklin
Antimikotici: Azolni antimikotici (npr. flukonazol, itrakonazol, ketokonazol i mikonazol (također i oralni gel))
Lijekovi za liječenje gihta: alopurinol, sulfinpirazon
Antineoplastici i imunomodulatori: kabecitabin, ciklofosfamid, etopozid, fluorouracil, flutamid, ifosfamid, leflunomid, mesna, metotreksat, sulofenur, tamoksifen, tegafur, EGFR inhibitori (npr. gefitinib), monoklonska protutijela (npr. trastuzumab)
Lijekovi za srčano-krvožilni sustav: digoksin, metolazon, propranolol
Lijekovi za probavni sustav: cimetidin, inhibitori protonske pumpe (npr. omeprazol)
Lijekovi koji reguliraju lipide: bezafibrat, klofibrat, fenofibrat, fluvastatin, gemfibrozil, lovastatin, simvastatin
Vitamini: vitamin A, vitamin E
Ostali: karboksiuridin, 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

HALMED
05 - 02 - 2025
ODOBRENO

Postoje prijave u kojima se navodi da noskapin, kao i kondroitin sulfat mogu povećati INR u bolesnika koji su na terapiji varfarinom.

Povećani INR prijavljen je u bolesnika koji su uzimali glukozamin i oralne antagoniste vitamina K. Bolesnici liječeni oralnim antagonistima vitamina K se stoga trebaju pažljivo pratiti u trenutku početka ili prestanka terapije glukozaminom.

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, aprepitant, bosentan, 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 primjene 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 liječenje 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

Trudnoća
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.

HALMED
05 - 02 - 2025
ODOBRENO

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

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

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

4.8 Nuspojave

Vrlo često (≥1/10)
Često (≥1/100 do <1/10)
Manje često (≥1/1,000 do <1/100)
Rijetko (≥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	Nepoznato
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	kalcifilaksija
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava						nefropatija povezana s antikoagulansom (vidjeti dio 4.4)
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki					prijapizam	

HALMED
05 - 02 - 2025
ODOBRENO

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.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu
Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u Dodatku V.

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

HALMED
05 - 02 - 2025
ODOBRENO

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 krvarenje	Brzo smanjiti INR na 1.5-1.6. Procjenjuje 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 trenutan, ali se smanjuje nakon 6 sati. Ako učinak varfarina može biti zaustavljen, 5-10 mg vitamina K (i.v.) primjenjuje 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 KH_2. Vitamin 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 koagulativno aktivni. Inhibitori koagulacije ovisni o vitaminu K, protein C i njegov kofaktor protein S, koji se prirodno pojavljuju su

H A L M E D
05 - 02 - 2025
O D O B R E N O

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 dio 4.2).

Oštećenje funkcije bubrega: Čini se da renalni klirens ne utječe na antikoagulativni učinak varfarina. Stoga, u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega ne treba prilagoditi početnu dozu (vidjeti dio 4.4).

Oštećenje funkcije jetre: Oštećenje funkcije jetre može pojačati učinak varfarina inhibicijom sinteze faktora zgrušavanja i smanjenjem metabolizma varfarina (vidjeti dijelove 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.

HALMED
05 - 02 - 2025
ODOBRENO

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

laktoza hidrat
kukuruzni škrob
želatina (tablete od 3 mg)
povidon (tablete od 5 mg)
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 pakiranju.
Bočicu čuvati čvrsto zatvorenu i u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti i vlage.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Bijela plastična bočica (HDPE) s kapsulom sa sredstvom za sušenje i zaštitnim zatvaračem s navojem (HDPE).
Veličine pakiranja: 30 i 100 tableta.
Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Orion Corporation
Orionintie 1
FI-02200 Espoo
Finska

8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Martefarin 3 mg tablete: HR-H-396664302
Martefarin 5 mg tablete: HR-H-789752701

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA /DATUM OBNOVE ODOBRENJA

H A L M E D
05 - 02 - 2025
O D O B R E N O

18.09.2019.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

24. 11. 2024.

H A L M E D
05 - 02 - 2025
O D O B R E N O