

ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Orfarin 3 mg tabletes

Orfarin 5 mg tabletes

2. KVANTITATĪVAIS UN KVALITATĪVAIS SASTĀVS

3 mg tablete: 1 tablete satur 3 mg varfarīna nātrija sāls (*Warfarinum natricum*).

5 mg tablete: 1 tablete satur 5 mg varfarīna nātrija sāls (*Warfarinum natricum*).

Palīgvielas: laktozes monohidrāts (3 mg tablete satur laktozes monohidrātu, kas atbilst 85,1 mg laktozes; 5 mg tablete satur laktozes monohidrātu, kas atbilst 84,6 mg laktozes).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt apakšpunktā 6.1.

3. ZĀĻU FORMA

Tabletes.

3 mg tabletes: gaiši zilas (var būt plankumainas), apaļas, plakanas tabletes ar dalījuma līniju vienā pusē, 7 mm diametrā, ar iedruku vienā pusē „ORN 17”.

5 mg tabletes: sārtas (var būt plankumainas), apaļas, plakanas tabletes ar dalījuma līniju vienā pusē, 7 mm diametrā, ar iedruku vienā pusē „ORN 18”.

Tableti var sadalīt vienādās daļās.

4. KLĪNISKĀS INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

- Dziļo vēnu trombozes un plaušu artērijas trombembolijas ārstēšana un profilakse.
- Miokarda infarkta sekundārā profilakse un trombembolisko komplikāciju (galvas smadzeņu insults vai sistēmiskais trombembolija) profilakse pēc miokarda infarkta.
- Trombembolisko komplikāciju profilakse pacientiem ar priekškambaru mirgošanu, sirds vārstuļu slimībām vai sirds vārstuļu protēzēm.

4.2 Devas un lietošanas veids

Perorālās antikoagulantu terapijas mērķa INR robežas:

Trombembolisko komplikāciju profilakse pacientiem ar sirds vārstuļu protēzēm: INR 2,5-3,5

Pārējās indikācijas: INR 2,0-3,0

Pieaugušie:

Pacientiem ar normālu masu un pirmsterapijas INR zem 1,2 trīs dienas pēc kārtas jālieto pa 10mg varfarīna. Tālākās devas, ņemot vērā ceturtajā dienā noteikto INR līmeni, norādītas tabulā.

Ambulatoriem pacientiem un pacientiem ar iedzimtu C vai S olbaltuma deficītu (skat. sadaļas Īpaši brīdinājumi un Blakusparādības) ieteicamā sākumdeva ir 5 mg varfarīna (*) trīs dienas pēc kārtas. Tālākās devas, ņemot vērā ceturtajā dienā noteikto INR līmeni, norādītas tabulā.

Vecākiem pacientiem, pacientiem ar mazu masu, kā arī tiek pacientiem, kam pirmsterapijas INR ir virs 1,2, vai tiem, kam ir slimības (skat. sadaļu Īpaši brīdinājumi) vai kas lieto medikamentus (skat. sadaļu Mijiedarbība), kas ietekmē antikoagulantu terapijas efektivitāti, ieteicamā sākumdeva ir 5mg varfarīna (*) divas dienas pēc kārtas. Tālākās devas, ņemot vērā trešajā dienā noteikto INR līmeni, norādītas tabulā.

Diena	INR	Varfarīna deva, mg/dienā
1.	-	10 (5*)
2.	-	10 (5*)
3.	< 2,0 2,0 līdz 2,4 2,5 līdz 2,9 3,0 līdz 3,9 >4,0	10 (5*) 5 3 2,5 izlaist vienu dienu
4.-6.	< 1,4 1,4 līdz 1,9 2,0 līdz 2,4 2,5 līdz 2,9 3,0 līdz 3,9 4,0 līdz 4,5 > 4,5	10 7,5 5 4,5 3 izlaist vienu dienu, pēc tam 1,5 izlaist divas dienas, pēc tam 1,5
7.-	1,1 līdz 1,4 1,5 līdz 1,9 2,0 līdz 3,0 3,1 līdz 4,5 > 4,5	Varfarīna nedēļas deva Paaugstināt par 20% Paaugstināt par 10% Devu nemainīt Samazināt par 10% Izlaist līdz INR < 4,5, tad turpināt ar par 20% samazinātu devu

INR mērījumi jāizdara katru dienu, līdz tiek sasniegts stabils mērķa INR līmenis, parasti tas notiek 5-6 dienu laikā no ārstēšanas uzsākšanas. Turpmāk INR mērījumu intervālu paildzina pa nedēļai līdz tas sasniedz vienu mērījumu četrās nedēļās. Ja INR rezultātiem ir lielas svārstības vai arī, ja pacientam ir aknu slimība vai kāda cita slimība, kas ietekmē K vitamīna uzsūkšanos, intervālam starp mērījumiem jābūt mazākam par 4 nedēļām. Jaunu zāļu lietošanas uzsākšana vai veco izbeigšana prasa biežāku INR noteikšanu. Ilgtermiņa ārstēšanā izmaiņas tiek izdarītas varfarīna nedēļas devā saskaņā ar augstāk minēto tabulu. Ja deva ir jāmaina, nākamais INR mērījums jāizdara pēc 1 vai 2 nedēļām. Pēc tam intervālu atkal var pakāpeniski palielināt līdz 4 nedēļām.

Bērni:

Antikoagulantu terapijas uzsākšanu un turpināšanu bērniem veic pediatri. Devu var pielāgot pēc sekojošās tabulas.

1. diena	Ja bāzes INR ir 1,0 līdz 1,3 – piesātinošā deva 0,2 mg/kg p.o.
Piesātināšanas dienas 2. līdz 4., ja INR ir 1,1 līdz 1,3 1,4 līdz 1,9 2,0 līdz 3,0 3,1 līdz 3,5 > 3,5	Taktika: Atkārtot piesātinošo devu 50% no piesātinošās devas 50% no piesātinošās devas 25% no piesātinošās devas nogaidīt līdz INR < 3,5, tad atsākt lietošanu ar 50% no iepriekšējās devas
Uzturēšana, ja INR ir 1,1 līdz 1,4 1,5 līdz 1,9 2,0 līdz 3,0 3,1 līdz 3,5	Taktika (nedēļas deva): Palielināt par 20% Palielināt par 10% Devu nemainīt Samazināt par 10%

> 3,5	Nogaidīt līdz INR < 3,5, tad atsākt lietošanu ar par 20% samazinātu devu
-------	--

Plānveida operācijas

Pre-, peri- un postoperatīvā antikoagulantu terapija var tikt izdarīta sekojoši (ja nepieciešama strauja antikoagulācijas efekta novēršana, skat. sadaļu Pārdozēšana).

Noteikt INR vienu nedēļu pirms plānotās operācijas.

1 līdz 5 dienas pirms operācijas pārtraukt varfarīna lietošanu. Ja pacientam ir augsts trombožu risks, profilaktiski jālieto subkutāni mazmolekulārs heparīns.

Varfarīna pārtraukšana ir atkarīga no INR. Varfarīnu jāpārtrauc lietot

- 5 dienas pirms operācijas, ja INR > 4,0
- 3 dienas pirms operācijas, ja INR 3,0-4,0
- 2 dienas pirms operācijas, ja INR 2,0-3,0

Vakarā pirms operācijas jānosaka INR un, ja INR > 1,8, perorāli vai intravenozi ir jālieto 0,5 līdz 1 mg vitamīna K₁.

Jāapsver nefrakcionēta heparīna infūzija vai profilaktiska mazmolekulāra heparīna lietošana operācijas dienā.

5 līdz 7 dienas pēc operācijas, līdztekus varfarīna terapijas atsākšanai, jāturpina subkutāna mazmolekulāra heparīna lietošana.

Varfarīnu jāatsāk lietot parastajā uzturošajā devā operācijas dienas vakarā mazas operācijas gadījumā un dienā, kad pacientam uzsāk enterālu barošanu, lielas operācijas gadījumā.

4.3 Kontrindikācijas

- Grūtniecība (skat. arī apakšpunktu 4.6).
- Nosliece uz asiņošanām (*von Willebrand* slimība, hemofilijas, trombocitopēnija un asinsplātnišu funkciju traucējumi).
- Smaga aknu mazspēja un aknu ciroze.
- Neārstēta vai nekontrolēta hipertensija.
- Nesena intrakraniāla asiņošana. Stāvokļi, kas izraisa intrakraniālu asiņošanu, piemēram, cerebrālo artēriju aneirismas.
- Nosliece uz gēbšanu (krišanu).
- Centrālās nervu sistēmas vai acs operācijas.
- Stāvokļi, kas izraisa kuņģa-zarnu trakta vai urīnceļu asiņošanu, piemēram, kuņģa-zarnu trakta asiņošana anamnēzē, divertikuloze vai ļaundabīgi veidojumi.
- Infekciozs endokardīts (skat. arī sadaļu Īpaši brīdinājumi) vai izsvīdums perikardā.
- Demence, psihozes, alkoholisms vai citas situācijas kad līdzestība var būt nepietiekama, un antikoagulantu lietošana nevar tikt uzskatīta par drošu.
- Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu un/vai jebkuru no palīgvielām.

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Ja nepieciešams ātrs antitrombiskais efekts, jāsāk ar heparīna lietošanu. Pēc tam heparīns jālieto līdztekus uzsāktajai varfarīna terapijai vismaz 5 līdz 7 dienas, kamēr tiek sasniegts mērķa INR (skat. sadaļu Devas un lietošanas veids) vismaz 2 dienas ilgi.

Rezistence pret varfarīnu ir ļoti reta parādība. Par to ir pieejami tikai atsevišķi ziņojumi. Šiem pacientiem, lai sasniegtu terapeitisko efektu, nepieciešamas 5 līdz 20 reižu lielākas varfarīna devas. Ja

pacienta atbilde uz varfarīna lietošanu ir slikta, jāizslēdz citi, daudz ticamāki iemesli: pacienta nelīdzestība, mijiedarbība ar citām zālēm vai pārtiku, kā arī laboratoriskas kļūdas.

Lai izvairītos no kumarīnu nekrozes (skat. sadaļu Blakusparādības), pacienti ar iedzimtu antitrombotisko C vai S olbaltumvielu deficītu vispirms ir jāārstē ar heparīnu. Tam sekojošā varfarīna piesātinošā sākumdeva nedrīkst pārsniegt 5mg dienā. Heparīna lietošana jāturpina 5 līdz 7 dienas, kā aprakstīts iepriekš.

Īpaša piesardzība jāievēro ārstējot vecākus pacientus. Jāpārlicinās par pacienta līdzestību un spēju sekot stingriem noteikumiem. Varfarīna aknu metabolisms un asinsreces faktoru sintēze gados vecākiem cilvēkiem ir palēnināti. Tas var viegli izraisīt pārliecīgu varfarīna efektu. Ārstēšana jāuzsāk piesardzīgi (skat. sadaļu Devas un lietošanas veids). Lai izvairītos no kaitīgas mijiedarbības, jāņem vērā citu zāļu vienlaicīga lietošana (skat. sadaļu Mijiedarbība).

Hipertireoze, drudzis un dekompensēta sirds mazspēja var pastiprināt varfarīna efektu. Hipotireozes gadījumā varfarīna efekts var būt samazināts. Vidēja aknu mazspēja varfarīna efektu pastiprina. Nieru mazspējas un nefrotiska sindroma gadījumos paaugstinās brīvās varfarīna frakcijas koncentrācija plazmā, kas, atkarībā no pacienta blakusslimībām, var gan pastiprināt, gan pavājināt varfarīna efektu. Visos šajos gadījumos rūpīgi jānovēro pacienta klīniskais stāvoklis un INR rādītāji.

Tablete satur laktozi (skatīt apakšpunktu 2). Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, *Lapp* laktāzes deficītu vai glikozes–galaktozes malabsorbciju.

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Varfarīns mijiedarbojas ar daudziem citiem medikamentiem. Dažas zāles, piem. holesteramīns, var ietekmēt varfarīna absorbciju vai enterohepatisko recirkulāciju. Tāpat var attīstīties varfarīna aknu metabolisma pastiprināšanās (piem. pretepilepsijas vai prettuberkulozes līdzekļi) vai pavājināšanās (piem. amiodarons vai metronidazols). Jāņem vērā arī aknu fermentu indukcijas vai inhibīcijas pārtraukšana. Varfarīnu var izspiest no sasaistes ar plazmas olbaltumvielām, kas paaugstina tā brīvo frakciju un, ja pacientam nav aknu mazspējas, varfarīna metabolisms un izvadīšana paaugstinās, izraisot efekta samazināšanos. Līdzekļi, kas ietekmē trombocītus un primāro hemostāzi (acetilsalicilskābe, klopidoģrels, tiklopidīns, dipiridamols un lielākā daļa nesteroīdo pretiekaisuma līdzekļu) var izraisīt farmakodinamisku mijiedarbību un pacienta noslieci uz smagām asiņošanas komplikācijām. Penicilīniem, lietotiem lielās devās, ir līdzīgs efekts uz primāro hemostāzi.

Anabolie steroīdi, azapropazons, eritromicīns un daži cefalosporīni tieši samazina K vitamīna atkarīgo reces faktoru sintēzi, un potencē varfarīna efektu. Pārmērīgs K vitamīna daudzums diētā samazina varfarīna efektu. Pavājināta K vitamīna uzsūkšanās, piem. caurejas gadījumā, var pastiprināt varfarīna efektu. Pacienti ar nepietiekamu K vitamīna daudzumu uzturā ir atkarīgi no zarnu baktēriju ražotā K₂ vitamīna. Šiem pacientiem daudzi antibiotiski līdzekļi var samazināt K₂ vitamīna sintēzi, izraisot pastiprinātu varfarīna efektu. Lielu alkohola daudzumu lietošana kopā ar aknu mazspēju potencē varfarīna efektu. Varfarīna efektu var pastiprināt arī hinīns, kas atrodas tonikā.

Dzērveņu sulu un citi dzērveņu produkti var pastiprināt varfarīna iedarbību, tāpēc jāizvairās no to vienlaicīgas lietošanas.

Ja pacientam varfarīna lietošanas laikā ir nepieciešama īslaicīga sāpju remdēšana, ieteicamie medikamenti ir paracetamols vai opiāti.

Varfarīns var pastiprināt perorālo sulfonilurea pretdiabēta līdzekļu efektu.

Ir novērots, ka sekojoši medikamenti var izmainīt varfarīna efektu:

Efektu palielina: acetilsalicilskābe, allopurinols, amiodarons, amoksicilīns, argatrobāns, azapropazons, azitromicīns, bezafibrāts, cabecitabīns, karboksiridīns, celekoksibs, klaritromicīns, hlorālhidrāts, cefamandols, cefaleksīns, cefmenoksims, cefmetazols, cefoperazons, cefuroksims, cimetidīns,

ciprofloksacīns, klofibrāts, kodeīns, ciklofosfamīds, dekstropoksifēns, (dekstro)tiroksīns, digoksīns, disulfirāms, doksiciklīns, eritromicīns, etopozīds, fenofibrāts, feprazons, flukonazols, fluoruracils, flutamīds, fluvastatīns, fluvoksamīns, gatifloksacīns, gemfibrozils, grepafloksacīns, indometacīns, gripas vakcīna, alfa un beta interferoni, ifosfamīds, izoniazīds, itrakonazols, ketokonazols, latamoksefs, leflunomīds, lepirudīns, levofloksacīns, lovastatīns, metolazons, metotreksāts, metronidazols, mikonazols (arī gels lietošanai mutes dobumā), moksifloksacīns, nalidiksīnskābe, norfloksacīns, nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi (piem., ibuprofēns, ketoprofēns, naproksēns un diklofenaks), ofloksacīns, omeprazols, oksifenbutazons, paracetamols (iedarbība parādās pēc 1-2 nedēļu nepārtrauktas lietošanas), fenilbutazons, piroksikāms, proguanils, propafenons, propranolols, hinīns, hinidīns, rofekoksibs, roksitromicīns, simvastatīns, sulfafurazols, sulfametizols, sulfametoksazols-trimetoprimis, sulfafenazols, sulfānpirazons, sulfofenūrs, sulindaks, (anabolie un androgēnie) steroīdie hormoni, tamoksifēns, tegafūrs, tetraciklīns, tolmetīns, tramadols, trastuzumabs, troglitazons, valproiskābe, A vitamīns, E vitamīns, zafirlukasts.

Efektu samazina: azatioprīns, (barbiturāti), karbamazepīns, hlordiazepoksīds, hlortalidons, kloksacilīns, ciklosporīns, dikloksacilīns, dizopiramīds, grizeofulvīns, merkaptopurīns, mesalazīns, mitotāns, nafcilīns, nevirapīns, fenobarbitāls, primidons, rifampicīns, spironolaktons, trazodans, C vitamīns.

Augu izcelsmes preparāti var gan pastiprināt varfarīna iedarbību, piem. ginkgo (*Ginkgo biloba*), ķiploki (*Allium sativum*), *dong quai* (*Angelica sinensis*, satur kumarīnus), papaija (*Carica papaya*) vai salvija (*Salvia miltiorrhiza*, palēnina varfarīna izvadi), vai pavājināt to, piem., žeņšeņs (*Panax spp.*). Varfarīna efekts var pavājināties, vienlaicīgi lietojot asinszāli (*Hypericum perforatum*) saturošus ārstniecības preparātus, jo asinszāle ierosina zāles metabolizējošos enzīmus.. Tāpēc asinszāli saturošus preparātus nedrīkst kombinēt ar varfarīnu. Ierosinošais efekts var saglabāties līdz pat 2 nedēļām pēc asinszāles lietošanas pārtraukšanas. Ja pacients jau ir lietojis asinszāli saturošus preparātus, jānosaka INR un to lietošana jāpārtrauc. INR stingri jānovēro, jo pēc asinszāles lietošanas pārtraukšanas tas var paaugstināties. Var būt nepieciešams pielāgot varfarīna devu.

K vitamīna uzņemšanai ar uzturu varfarīna lietošanas laikā jābūt tik vienmērīgai, cik vien iespējams. Visbagātīgākie K vitamīna avoti ir zaļie dārzeņi un lapas, kā piem. amaranta lapas, avokado, brokoļi, Briseles kāposti, galviņkāposti, rapšu eļļa, haijota lapas, maurloki, koriandrs, gurķa miza (bet ne nomizots gurķis), cigoriņi, lapu kāposti, kivi, salātu lapas, piparmētru lapas, sinepju zaļumi, olīveļļa, pētersīļi, zirņi, pistāciju rieksti, sarkanās jūraszāles, spinātu lapas, loki, sojas pupiņas, sojas eļļa, tējas lapas (bet ne tēja), rāceņu laksti un ūdenskreses.

4.6 Fertilitāte, grūtniecība un zīdīšanas periods

Varfarīns šķērso placentāro barjeru. Varfarīna lietošana grūtniecības laikā var izraisīt varfarīna embriopātiju (nazālo hipoplāziju un punktveida hondrodisplāziju), ja varfarīns tiek lietots organoģenēzes laikā (no 6. līdz 12. grūtniecības nedēļai), un pat pēc tam varfarīns var izraisīt centrālās nervu sistēmas attīstības traucējumus. Varfarīns var izraisīt augļa asiņošanu, kas ir īpaši būtiska problēma grūtniecības beigās, pirms dzemdībām. Aprēķināts, ka varfarīna embriopātija attīstās 4-6 % grūtniecību, ja varfarīns tiek lietots visas grūtniecības laikā, un tās iespējamība pieaug, ja lietotā dienas deva ir lielāka nekā 5mg. Tādējādi varfarīns ir kontrindicēts no 6. līdz 12. grūtniecības nedēļai un trešā trimestra otrajā pusē. Citos grūtniecības posmos mātes varfarīna lietošanas izraisītais risks auglim ir rūpīgi jāizvērtē attiecībā uz risku mātei un auglim gadījumā, ja varfarīns netiek lietots. Antitrombotiskajai ārstēšanai grūtniecības laikā ir jābūt individuāli izplānotai speciālista-klinicista vadībā.

Varfarīns neizdalās mātes pienā. Tomēr, tā kā ziņojumos par šiem pētījumiem informācija ir pretrunīga, pirms zāļu parakstīšanas jāizvērtē ieguvuma/riska attiecība,

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Varfarīna lietošana neietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8 Nevēlamās blakusparādības

Ļoti bieži ($\geq 1/10$),

Bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$),

Retāk ($\geq 1/1\ 000$ līdz $< 1/100$),

Reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1\ 000$),

Ļoti reti ($< 1/10\ 000$), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Reti	Ļoti reti
Asinsvadu sistēmas traucējumi		asiņošana		kumarīna nekroze, 'zilo pirkstu' sindroms	vaskulīts
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības					trahejas kalcifikācija
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi		slikta dūša, vemšana, caureja			
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi					atgriezeniska aknu enzīmu paaugstināšanās, holestātisks hepatīts
Ādas un zemādas audu bojājumi					atgriezeniska alopecija, izsitumi
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības					priapisms
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā					alerģiskas reakcijas (parasti izpaužas kā izsitumi uz ādas)

Bieži ziņota (1-10 %) varfarīna terapijas blakusparādība ir asiņošanas komplikācijas. Kopējais asiņošanas rādītājs ir apmēram 8 % gadā, kas sastāv no nelielas asiņošanas (6 % gadā), smagas asiņošanas (1 % gadā) un letālas asiņošanas (0,25 % gadā). Biežākais intrakraniālās asiņošanas riska faktors ir neārstēta vai nekontrolēta hipertensija. Asiņošanas iespējamība pieaug, ja INR ievērojami pārsniedz mērķa līmeni. Ja asiņošana attīstās gadījumos, kad INR ir vēlamajā mērķa līmenī, parasti ir kāds blakusslimības stāvoklis, kas ir jāizmeklē.

Kumarīna nekroze ir reta ($< 0,1$ %) varfarīna lietošanas komplikācija. Sākumā tā izpaužas pietūkums i un melnējošii ādas bojājumi uz apakšējām ekstremitātēm vai sēžas apvidū, bet tie var parādīties arī citur. Vēlāk bojājumi nekrotizējas. 90 % no pacientiem ir sievietes. Bojājumi parādās no 3. līdz 10. ārstēšanas ar varfarīnu dienai, un etioloģija ietver reālīvu antitrombotisko olbaltumvielu C un S relatīvu deficītu. Šo olbaltumvielu iedzimts to deficīts var radīt noslieci uz komplikācijām. Šī iemesla dēļ varfarīna lietošana šiem pacientiem ir jāuzsāk kopā ar heparīnu un jālieto mazas varfarīna sākumdevas. Ja bojājumi attīstās, ārstēšana ar varfarīnu jāpārtrauc un jāturpina ārstēšana ar heparīnu līdz bojājumi sadzīst vai izveidojas rētas.

„Zilo pirkstu” sindroms ir vēl retāka varfarīna terapijas komplikācija. Pacienti parasti ir vīrieši, un tiem ir ateroskleroze. Uzskata, ka varfarīna izraisīta asiņošana ateromatozajās plātnēs noved līdz mikroembolizācijai. Simetriski violetas krāsas ādas bojājumi uz kāju pirkstiem un pēdām ir saistīti ar dedzinošām sāpēm. Ārstēšana ar varfarīnu lietošana, un ādas bojājumi parasti lēni izzūd.

4.9 Pārdozēšana

Vieglos gadījumos, ja pārdozēšana bijusi pakāpeniska, parasti pietiek pārtraukt ārstēšanu ar varfarīnu, līdz INR atgriežas vēlamajā līmenī. Ja pacients zāles ir ievērojami pārdozējis, kuņģa satura iztukšošana nav ieteicama asiņošanas riska dēļ. Atkārtoti jālieto aktivētā ogle, lai aizkavētu varfarīna absorbciju un enterohepatisko recirkulāciju. Ja lietota aktivētā ogle, parenterāli (i.v.) jāievada K vitamīns. Ja rodas asiņošanas komplikācijas, varfarīna iedarbību var pārtraukt, lietojot K vitamīnu, recēšanas faktoru koncentrātu vai svaigi saldētu plazmu. Ja iekšķīga antikoagulācija būs nepieciešama arī nākotnē, jāizvairās no K vitamīna lietošanas devā virs 10 mg. Pretējā gadījumā pacients var būt rezistents pret varfarīna terapiju līdz 2 nedēļām ilgi.

Pārdozēšanas ārstēšanai ir jāpiemēro šādi pasākumi:

<i>Ja nav klīniski nozīmīgas asiņošanas</i>	
INR līmenis	Rekomendācijas
< 5,0	Izlaist nākamo varfarīna devu un atsākt terapiju ar mazāku devu pēc INR normalizēšanās
5,0 – 9,0	Izlaist nākamās 1-2 varfarīna devas un atsākt terapiju ar mazāku devu pēc INR normalizēšanās VAI izlaist nākamo devu un p.o. lietot 1,0-2,5mg K vitamīna
> 9,0	Pārtraukt varfarīna lietošanu un p.o. lietot 3.0-5.0mg K vitamīna
<i>Ja nepieciešama strauja varfarīna darbības pārtraukšana (piemēram, pirms operācijas)</i>	
INR līmenis	Rekomendācijas
5,0-9,0 un ir plānota operācija	Pārtraukt varfarīna lietošanu un p.o. lietot 2,0-4,0mg K vitamīna apmēram 24 stundas pirms procedūras, papildus vēlāk var lietot vēl 1,0-2,0 K vitamīna p.o.
<i>Ja nepieciešama ļoti strauja varfarīna darbības pārtraukšana</i>	
INR līmenis	Rekomendācijas
Nopietna asiņošana vai smaga pārdozēšana (piemēram, INR> 20,0)	Ievadīt 10mg vitamīna K lēnā i.v. infūzijā. Atkarībā no situācijas steidzamības var lietot arī svaigi saldētu plazmu vai protrombīna kompleksu. Ik pēc 12 stundām var atkārtot K vitamīna ievadi pēc vajadzības.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: antitrombotiskie līdzekļi, K vitamīna antagonists, ATKĶ kods: B01AA03.

Varfarīns vai 4-hidroksikumarīns ir antikoagulants, kas aizkavē vitamīna K atkarīgo asinsreces faktoru sintēzi. Tā izomēru starpā S-varfarīns ir ap 5 reizēm spēcīgāks par R-varfarīnu. Varfarīna efekts ir balstīts uz tā spēju aizkavēt K vitamīna iesaistīšanos II, VII, IX un X asinsreces faktora sintēzē. Terapeitiskās devās varfarīns samazina šo reces faktoru sintēzi par 30-50%, kā arī samazina to bioloģisko aktivitāti. Pilns efekts iestājas 2 līdz 7 dienu laikā, kad cirkulācijā esošie iepriekš sintezētie faktori ir izvadīti.

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Perorāli lietota varfarīna biopieejamība ir vairāk kā 90% un maksimālais tā līmenis plazmā tiek sasniegts 3 līdz 9 stundu laikā. Vienlaicīga maltīte palēnina absorbciju, bet to nesamazina. Pastāv zināma enterhepatiska recirkulācija. Varfarīns stingri saistās ar seruma albumīnu, tā brīvās frakcijas

Īpatsvars svārstās no 0,5 līdz 3%. Izplatīšanās tilpums ir ap 0,14l/kg. Varfarīns šķērso placentāro barjeru, bet netiek izdalīts ar pienu. Varfarīns tiek izvadīts aknu metabolisma ceļā. Ar katalizatoru CYP2C9 (S-varfarīns) un CYP1A2 un CYP3A (R-varfarīns) palīdzību tas tiek pārvērsts neaktīvos metabolītos, ko izdala ar urīnu. S-varfarīna eliminācijas pusperiods ir 18-35 stundas, R-varfarīna pusperiods ir 20-70 stundas.

5.3 Prekliniskie dati par drošību

LD₅₀ pelēm ir apmēram 1500mg/kg perorāli, 750mg/kg intraperitoneāli; žurkām perorāli tas ir 10-100mg/kg. Toksicitāte izpaužas kā dažādas asiņošanas komplikācijas. Hroniskā toksicitāte dzīvniekiem nav pētīta. Varfarīns ir teratogēns un, lietots eksperimenta dzīvniekiem grūtniecības laikā, izsauc fetālās un neonatālās mirstības pieaugumu. Žurkām ir novērotas izmaiņas augšanas zonās un maksilonazāla hipoplāzija. Genotoksicitāte un karcinogenitāte nav pētītas.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Laktozes monohidrāts,
kukurūzas ciete,
želatīns,
magnija stearāts,
indigokarmīns (E 132) (3 mg tabletēs)
eritrocīns (E 127) (5 mg tabletēs).

6.2 Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3 Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.
Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

Plastmasas trauciņš (ABPE) ar vāciņu (ABPE).
Iepakojumu lielumi: 30 vai 100 tabletes.
Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Nav īpašu prasību.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Orion Corporation
Orionintie 1
FI-02101 Espoo
Somija

8. REĢISTRĀCIJAS NUMURS

00-0042 (3 mg tabletes)

00-0043 (5 mg tabletes)

9. REĢISTRĀCIJAS/ PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

13/04/2005

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

11/2010