

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Farin[®], 5 mg, tablete

INN: varfarin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sadrži 5 mg varfarin-natrijuma.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom: laktoza, monohidrat.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

Okrugle, bikonveksne tablete, bele do skoro bele boje, sa naznačenom podeonom crtom na jednoj strani.

Tableta se može podeliti na jednake doze.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Profilaksa sistemske embolije kod pacijenata sa reumatskom srčanom bolešću i sa atrijalnom fibrilacijom.

Profilaksa nakon ugradnje veštačkih srčanih zalistaka.

Profilaksa i lečenje venske tromboze i plućne embolije.

Tranzitorni atak cerebralne ishemije.

4.2. Doziranje i način primene

Oralna upotreba.

Doziranje

Odrasli: Uobičajena početna doza varfarina je 10 mg dnevno tokom dva dana, ali dozu bi trebalo prilagoditi individualnim potrebama pacijenta. Dnevna doza održavanja je uobičajeno 3 do 9 mg, uzeta u isto vreme svakog dana. Tačna doza održavanja zavisi od protrombinskog vremena i rezultata drugih testova koagulacije.

Kontrolne testove treba sprovoditi u redovnim intervalima i dozu održavanja treba prilagoditi prema dobijenim rezultatima. Kada se jednom ustanovi doza održavanja, retko je potrebno menjati je.

U hitnim stanjima, antikoagulantnu terapiju treba započeti heparinom i varfarinom zajedno. Istovremena terapija heparinom utiče na rezultate kontrolnih testova i potrebno ju je prekinuti najmanje 6 sati pre izvođenja prvog testa.

Stariji bolesnici: Kao kod odraslih, ali će doze možda biti manje.

Pedijatrijska populacija: Doziranje za decu nije ustanovljeno.

4.3. Kontraindikacije

- Preosetljivost na varfarin ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.
- Hemoragijski moždani udar (za više detalja videti odeljak 4.4).
- Klinički značajno krvarenje.
- Unutar 72 sata od opsežne hirurške intervencije sa rizikom od nastanka ozbiljnog krvarenja (za informacije o drugim operacijama videti odeljak 4.4).
- Unutar 48 sati od porođaja.
- Trudnoća (prvi i treći trimestar, videti odeljak 4.6).
- Primena onih lekova gde interakcije mogu dovesti do značajnog povećanja rizika od krvarenja (videti odeljak 4.5).

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Najčešće su neželjeni događaji vezani za primenu varfarina rezultat prekomernog sprečavanja koagulacije, te je stoga važno redovno razmotriti potrebu za lečenjem i terapiju prekinuti kada više nije potrebna.

Pacijentima treba dati da imaju kod sebe priručnik sa informacijama za pacijenta („varfarinska kartica”) i informisati ih o simptomima za koje bi trebalo da potraže medicinsku pomoć.

Započinjanje terapije

Monitoring

Kada se terapija varfarinom započinje standardnim dozama, svakog ili svakog drugog dana u prvim danima lečenja treba određivati vrednosti INR. Jednom kada se INR stabilizuje u zacrtanom opsegu, može da se određuje i u dužim vremenskim intervalima.

Vrednosti INR treba kontrolisati češće kod pacijenata sa povećanim rizikom od prekomerne koagulacije, npr. pacijenti sa teškom hipertenzijom, bolestima jetre ili bubrega.

Pacijente kod kojih može biti otežana saradnja, potrebno je češće kontrolisati.

Trombofilija

Pacijenti sa nedostatkom C proteina su pod rizikom od razvoja nekroze kože kada započinju lečenje varfarinom. Kod ovih pacijenata, lečenje treba započeti bez pune početne doze varfarina iako je heparin već dat.

Pacijenti sa nedostatkom S proteina, takođe mogu biti pod rizikom i u ovim okolnostima se preporučuje sporo uvođenje terapije varfarinom.

Rizik od krvarenja

Najčešće neželjeno dejstvo svih antikoagulanasa je krvarenje. Varfarin treba davati oprezno pacijentima kod kojih postoji rizik od ozbiljnih krvarenja (npr. istovremena primena nesteroidnih antiinflamatornih lekova, nedavni ishemijski moždani udar, bakterijski endokarditis, ranije gastrointestinalno krvarenje).

Faktori rizika za nastanak krvarenja uključuju visok intenzitet antikoagulacije (INR >4,0), životno doba ≥ 65 , izuzetno promenljive vrednosti INR, krvarenje iz gastrointestinalnog trakta u anamnezi, nekontrolisanu hipertenziju, cerebrovaskularnu bolest, ozbiljno srčano oboljenje, rizik od padanja, anemiju, malignitet, traum, bubrežnu insuficijenciju, istovremenu primenu drugih lekova (videti odeljak 4.5). Kod svih pacijenata koji se leče varfarinom potrebno je redovno praćenje INR. Kod onih kod kojih je rizik od krvarenja povećan, potrebno je češće kontrolisanje INR, pažljivo prilagođavanje doze ka željenom INR i

kraće trajanje terapije. Pacijentima treba ukazati na preduzimanje mera za minimiziranje rizika od krvarenja kao i na to da odmah obaveste lekara o znacima i simptomima krvarenja.

Proveravanje vrednosti INR i smanjenje i preskakanje doza zavisno od vrednosti INR je ključno, nakon konsultacija ako je neophodno. Ukoliko je vrednost INR previsoka, treba smanjiti dozu ili prekinuti lečenje varfarinom; ponekad će biti neophodno preokrenuti antikoagulaciju. INR je potrebno proveravati unutar 2 - 3 dana da bi se sa sigurnošću utvrdilo da njegova vrednost pada.

Bilo kakva istovremena primena sa drugim antitrombocitnim lekovima zahteva oprez zbog povećanog rizika od krvarenja.

Krvarenje

Krvarenje može da ukaže na prekomernu dozu unetog varfarina. Za savet u vezi sa lečenjem krvarenja videti odeljak 4.9.

Neočekivano krvarenje kod davanja terapijskih doza treba uvek ispitati i pratiti vrednosti INR.

Ishemijski moždani udar

Antikoagulaciona terapija nakon ishemijskog moždanog udara povećava rizik od sekundarnog krvarenja u delu mozga koji je zahvaćen infarktom. Kod pacijenata sa atrijskom fibrilacijom, dugotrajno lečenje varfarinom je korisno, ali postoji mali rizik od rane rekurentne embolije i stoga je opravdan prekid u lečenju nakon ishemijskog moždanog udara. Lečenje varfarinom treba ponovo započeti 2-14 dana nakon ishemijskog moždanog udara, u zavisnosti od veličine infarktne zone i od krvnog pritiska. Kod pacijenata sa velikim embolijskim udarom ili kod onih sa nekontrolisanom hipertenzijom, lečenje varfarinom treba prekinuti tokom 14 dana.

Kalcifilaksa

Kalcifilaksa je redak sindrom vaskularne kalcifikacije sa nekrozom kože, udružen sa visokom stopom mortaliteta. Stanje je uglavnom primećeno kod pacijenata sa terminalnim stadijumom bubrežne bolesti na dijalizi ili kod pacijenata sa poznatim faktorima rizika kao što su nedostatak proteina C ili S, hiperfosfatemija, hiperkalcemija ili hipoalbuminemija. Retki slučajevi kalcifilakse su prijavljeni kod pacijenata koji uzimaju varfarin, takođe u odsustvu bubrežne bolesti. U slučaju dijagnoze kalcifilakse, treba započeti odgovarajuće lečenje i razmotriti prekid terapije varfarinom.

Operacije

Operativni zahvati kod kojih ne postoji rizik od teškog krvarenja, mogu se sprovesti kada je INR <2,5.

Kod operacija sa rizikom od teškog krvarenja, primenu varfarina treba prekinuti 3 dana pre operacije.

Tamo gde je neophodno nastaviti sa antikoagulantnom terapijom, kao npr. kod rizika od po život opasne tromboembolije, treba smanjiti vrednost INR na <2,5 i treba započeti primenu heparina.

Ukoliko je operacija neophodna a lečenje varfarinom se ne može prekinuti 3 dana pre nje, antikoagulantno dejstvo se može preokrenuti niskim dozama vitamina K.

Vreme ponovne primene varfarina nakon operacije zavisi od rizika od postoperativnog krvarenja. U najvećem broju slučajeva, lečenje varfarinom se može ponovo započeti onda kada je pacijent sposoban za oralnu primenu leka.

Oralna hirurgija

Primenu varfarina ne treba prekinuti pre rutinske oralne hirurgije, npr. vađenja zuba.

Aktivni peptički ulkus

Zbog visokog rizika od krvarenja, pacijente sa aktivnim peptičkim ulkusom treba lečiti sa oprezom. Ove pacijente treba redovno pregledati i informisati o tome kako da prepoznaju krvarenje i šta da čine u slučaju da se to desi.

Interakcije

Mnogi lekovi i sastojci hrane reaguju sa varfarinom i utiču na protrombinsko vreme (videti odeljak 4.5). Svaka promena u terapiji, uključujući lekove koje pacijent sam uzima, opravdava pojačano kontrolisanje INR. Pacijente treba obučiti da pre započinjanja uzimanja bilo kog drugog leka (uključujući i one koji se nabavljaju bez lekarskog recepta, biljne lekove i vitaminske preparate) o tome obaveste svog lekara.

Poremećaji tireoidne žlezde

Brzina metabolizma varfarina zavisi od stanja tireoidne žlezde. Zbog toga pacijente sa hiper- ili hipotireoidizmom treba pažljivo pratiti kod započinjanja terapije varfarinom.

Dodatne okolnosti kada su možda potrebne promene u doziranju

Sledeće situacije mogu da dovedu do pojačanog dejstva varfarina i neophodnog smanjenja doze:

- Gubitak telesne mase
- Akutno oboljenje
- Prestanak pušenja

Sledeće situacije mogu da dovedu do smanjenja dejstva varfarina i neophodnog povećanja doze leka:

- Povećanje telesne mase
- Dijareja
- Povraćanje

Ostala upozorenja

Na stečenu ili urođenu rezistenciju na varfarin treba posumnjati ukoliko su za postizanje željenog antikoagulantnog dejstva varfarina potrebne veće dnevne doze od uobičajenih.

Genetske informacije

Genetska varijabilnost, pogotovo u vezi sa CYP2C9 i VKORC1, može značajno da utiče na doziranje varfarina. Neophodan je poseban oprez kada se ovaj polimorfizama javlja kod članova porodice.

Ovaj lek sadrži laktozu, monohidrat. Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na galaktozu, nedostatkom Lapp laktaze ili glukozno-galaktoznom malapsorpcijom ne smeju koristiti ovaj lek.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Varfarin ima usku terapijsku širinu, pa je kod istovremene primene drugih lekova neophodan oprez. Treba se upoznati sa *Sažetkom karakteristika leka* za svaki novi konkomitantni lek, kao posebnim vodičem za prilagođavanje doze varfarina i terapijski monitoring. Ukoliko informacije nisu dostupne, treba računati na mogućnost interakcija. Pojačanu kontrolu potrebno je uzeti u obzir kod započinjanja bilo koje nove terapije ako postoji bilo kakva sumnja na interakcije.

Farmakodinamske interakcije

Lekovi čija je primena kontraindikovana

Istovremena primena lekova koji se koriste u lečenju ili prevenciji tromboze ili primena drugih lekova sa neželjenim dejstvom na hemostazu, može povećati farmakološko dejstvo varfarina, povećavajući tako rizik od krvarenja.

Fibrinolitici poput streptokinaze i alteplaze, kontraindikovani su kod pacijenata koji uzimaju varfarin.

Lekovi koje bi trebalo izbeći, ako je moguće

Sledeće lekove bi trebalo izbeći ili primenjivati sa oprezom uz pojačanu kliničku i laboratorijsku kontrolu:

- Klopidoarel
- NSAIL (uključujući aspirin i COX-2 specifične NSAIL)
- Sulfinpirazon
- Inhibitori trombina, kao što su bivalirudin, dabigatran
- Dipiridamol
- Nefrakcionisani heparini i derivati heparina, heparini male molekulske mase
- Fondaparinuks, rivaroksaban
- Antagonisti glikoprotein IIb/IIIa receptora, kao što su eptifibatid, tirofiban i abciximab
- Prostaciklin
- Antidepresivi (SSRI i SNRI)
- Ostali lekovi koji inhibiraju hemostazu, zgrušavanje krvi ili dejstvo trombocita

Niske doze aspirina sa varfarinom mogu da imaju ulogu kod nekih pacijenata ali je veći rizik od nastanka gastrointestinalnih krvarenja. Varfarin se može dati zajedno sa heparinom na samom početku terapije dok se ne uspostavi odgovarajuća vrednost INR.

Metaboličke interakcije

Varfarin je mešavina enantiomera koji se metabolišu pomoću različitih citohroma CYP450. R-varfarin se metaboliše prvenstveno pomoću CYP1A2 i CYP3A4. S-varfarin se metaboliše prvenstveno preko CYP2C9. Na efikasnost varfarina najviše utiče izmenjen metabolizam S-varfarina.

Lekovi koji stupaju u kompeticiju kao supstrati za ove citohrome ili inhibiraju njihovu aktivnost, mogu povećati koncentracije varfarina u plazmi i INR, potencijalno povećavajući rizik od krvarenja. Kada se ovi lekovi primenjuju istovremeno, treba smanjiti dozu varfarina i pojačati kontrolu terapije.

Nasuprot gore navedenom, lekovi koji indukuju ove metaboličke puteve mogu smanjiti koncentracije varfarina u plazmi i INR, vodeći ka slabijem dejstvu. Kada se ovi lekovi primenjuju istovremeno, treba povećati dozu varfarina i pojačati kontrolu terapije.

Postoje male podgrupe lekova za koje je poznato da ulaze u interakcije; međutim njihovo kliničko dejstvo na INR je različito. U tim slučajevima se savetuje pojačan monitoring kod započinjanja i prekidanja terapije.

Treba takođe voditi računa u slučaju prestanka primene ili smanjenja doze metaboličkog inhibitora ili induktora zbog tzv. *offset* efekta.

U nastavku su navedeni lekovi za koje je poznato da klinički značajno interaguju sa varfarinom.

Lekovi koji pojačavaju dejstvo varfarina
alopurinol, kapecitabin, erlotinib, disulfiram, azolni antimikotici (ketokonazol, flukonazol itd.) omeprazol, paracetamol (produžena redovna primena), propafenon, amjodaron, tamoksifen, metilfenidat zafirlukast, fibrati, statini (ne pravastatin; prvenstveno se odnosi na fluvastatin) eritromicin, sulfametoksazol, metronidazol
Lekovi koji antagonizuju dejstvo varfarina
barbiturati, primidon, karbamazepin, grizeofulvin, oralni kontraceptivi, rifampicin, azatioprin, fenitoin
Lekovi sa varijabilnim dejstvom
kortikosteroidi, nevirapin, ritonavir

Interakcije sa ostalim lekovima

Antibiotici širokog spektra mogu pojačati dejstvo varfarina dovodeći do smanjenja digestivne flore koja stvara vitamin K. Slično tome, orlistat može da smanji resorpciju K vitamina. Moguće je da holestiramin i sukralfat smanjuju resorpciju varfarina.

Povećana vrednost INR je zabeležena kod pacijenata koji su uzimali glukozamin i varfarin. Ova kombinacija lekova se ne preporučuje.

Interakcije sa biljnim preparatima

Biljni preparati koji sadrže kantarion (*Hypericum perforatum*) se ne smeju uzimati tokom primene varfarina zbog dokazanog rizika od smanjenja koncentracije varfarina u plazmi i slabljenja njegovog kliničkog efekta.

Mnogi drugi biljni proizvodi imaju teorijski efekat na varfarin, međutim većina ovih interakcija nije dokazana. Uopšteno govoreći, pacijenti koji koriste varfarin, trebalo bi da izbegavaju istovremenu primenu biljnih lekova i dodataka ishrani. Treba im reći da potraže savet lekara ako uzimaju nešto od navedenog, pošto se u tom slučaju preporučuje češći monitoring.

Alkohol

Akutna ingestija velike količine alkohola može da inhibira metabolizam varfarina i poveća vrednost INR. Nasuprot tome, hronični unos velikih količina alkohola može da indukuje metabolizam varfarina. Umereno konzumiranje alkohola se može dozvoliti.

Interakcije sa hranom i dodacima ishrani

Individualni slučajevi ukazuju na moguće interakcije varfarina i soka od brusnice; u većini slučajeva vode ka povećanju INR ili epizodi krvarenja. Pacijente treba savetovati da izbegavaju proizvode od brusnice. Pojačan nadzor i kontrolu INR treba uzeti u obzir za svakog pacijenta koji koristi varfarin i redovno uzima sok od brusnice.

Ograničeni dokazi ukazuju na to da sok od grejpfruta može da uzrokuje blag porast vrednosti INR kod nekih pacijenata koji uzimaju varfarin.

Neke vrste hrane kao što su: džigerica, brokoli, prokelj i zelenolisnato povrće, sadrže velike količine vitamina K. Iznenađujuće promene u ishrani mogu potencijalno da utiču na kontrolu antikoagulacije. Stoga, pacijente treba informisati o potrebi da potraže savet lekara pre nego što uvedu velike izmene u ishrani.

Mnogi drugi dodaci ishrani (suplementi) imaju teorijski efekat na varfarin; međutim većina ovih interakcija nije dokazana. Uopšteno govoreći, pacijenti koji koriste varfarin, trebalo bi da izbegavaju istovremenu primenu dodataka ishrani. Treba im reći da potraže savet lekara ako uzimaju neki od dodataka ishrani, pošto se u tom slučaju preporučuje češći monitoring.

Laboratorijski testovi

Heparini i danaparoid mogu da produže protrombinsko vreme, te je potreban dovoljan vremenski interval nakon njihove primene da bi se izveo test.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Zasnovano na iskustvu na ljudima, varfarin prouzrokuje kongenitalne malformacije i smrt ploda kada se primenjuje za vreme trudnoće.

Varfarin je kontraindikovano za vreme trudnoće u prvom i trećem trimestru.

Žene u generativnom periodu koje uzimaju varfarin treba da koriste efektivne metode kontracepcije tokom terapije.

Dojenje

Varfarin se izlučuje u majčino mleko u maloj količini. Međutim, ne očekuje se da će terapijske doze varfarina imati dejstvo na odojčce. Varfarin se može koristiti u toku dojenja.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Varfarin ne utiče na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Sledeće neželjene reakcije su klasifikovane po klasama sistema organa i rangirane po učestalosti, koja je definisana kao: veoma često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); retko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$); veoma retko ($< 1/10000$) i nepoznato (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

Klasa sistema organa	Učestalost	Neželjene reakcije
Infekcije i infestacije	Nepoznata	Groznica
Poremećaji imunskog sistema	Nepoznata	Preosetljivost
Poremećaji nervnog sistema	Nepoznata	Cerebralna hemoragija; Cerebralni subduralni hematoma
Vaskularni poremećaji	Nepoznata	Hemoragija

Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	Nepoznata	Hemotoraks, epistaksa
Gastrointestinalni poremećaji	Nepoznata	Gastrointestinalna hemoragija, rektalna hemoragija, hematemeza, pankreatitis, dijareja, mučnina, povraćanje, melena
Hepatobilijarni poremećaji	Nepoznata	Žutica, poremećaj funkcije jetre
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Nepoznata	Osip, alopecija, purpura, sindrom plavičastih prstiju na nogama, eritematozne otečene promene na koži koje vode ka ekhimozi, infarkt i nekroza kože, kalcifilaksa
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema	Nepoznata	Hematurija
Ispitivanja	Nepoznata	Neobjašnjiv pad vrednosti hematokrita, smanjenje vrednosti hemoglobina

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
 Nacionalni centar za farmakovigilancu
 Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
 Republika Srbija
 fax: +381 (0)11 39 51 131
 website: www.alims.gov.rs
 e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Korist od dekontaminacije želuca nije sigurna. Ukoliko se pacijent pojavio u roku od jednog sata od unosa više od 0,25 mg/kg leka ili više nego što je njegova terapijska doza, razmotriti primenu aktivnog uglja (50 g kod odraslih; 1 g/kg kod dece).

U slučaju krvarenja opasnih po život

Prekinuti primenu varfarina, dati koncentrat protrombinskog kompleksa (faktori II, VII, IX i X) 30-50 jedinica/kg ili (ako koncentrat nije dostupan) svežu smrznutu plazmu 15 mL/kg. Konsultovati hematologa ili Nacionalni centar za trovanje.

Kod krvarenja koja ne ugrožavaju život pacijenta

Kada se antikoagulantno dejstvo može obustaviti, daje se fitomenadion (vitamin K₁) u vidu spore i.v. injekcije, 10- 20 mg kod odraslih (250 mikrograma/kg kod dece).

Tamo gde je poželjna brza ponovna antikoagulacija (npr. kod zamene srčanih zalistaka), dati koncentrat protrombinskog kompleksa (faktori II, VII, IX i X) 30-50 jedinica/kg ili (ako koncentrat nije dostupan) svežu smrznutu plazmu 15 mL/kg.

Pratiti INR da bi se odredilo kada ponovo započeti normalnu terapiju. INR kontrolisati najmanje 48 sati nakon predoziranja.

Kod pacijenata koji su na dugotrajnoj terapiji varfarinom i bez velikih krvarenja

Kada je INR >8,0, bez krvarenja ili je ono malo, prekida se primena varfarina, daje se fitomenandion (vitamin K₁), 0,5-1 mg za odrasle, 0,015-0,030 mg/kg (15-30 mikrograma/kg) za decu, sporom i.v. injekcijom ili 5 mg oralno (za delimičnu reverziju antikoagulacije dati niže oralne doze fitomenandiona, npr. 0,5-2,5 mg koristeći intravenski preparat oralno); ponoviti dozu fitomenandiona ako je INR previsok i nakon 24 sata. Visoke doze fitomenandiona mogu u potpunosti preokrenuti dejstvo varfarina i učiniti da ponovno uspostavljanje antikoagulantnog dejstva bude otežano.

Kada je INR 6,0-8,0, bez krvarenja ili je ono malo, prekida se primena varfarina, ponovo se nastavlja kad je INR <5,0.

Kada je INR <6,0 ali više od 0,5 jedinica iznad ciljne vrednosti, smanjuje se ili prekida primena varfarina, ponovo se nastavlja kad je INR <5,0.

Kod pacijenata koji nisu na dugotrajnoj terapiji varfarinom i nemaju velika krvarenja

Odrediti INR (protrombinsko vreme) po dolasku i potom svakih 24-48 sati nakon ingestije, zavisno od početne doze i početnog INR.

Ako INR ostaje normalan u toku 24-48 sati i ne postoje dokazi o krvarenju, nema potrebe za daljim monitoringom.

Dati vitamin K₁ (fitomenandion) ako:

a) nema aktivnog krvarenja i pacijent je uneo više od 0,25 mg/kg

ili

b) protrombinsko vreme je već znatno produženo (INR >4,0).

Doze vitamina K₁ za odrasle su 10-20 mg oralno (250 mikrograma/kg telesne mase za decu). Odložiti oralnu primenu vitamina K₁ najmanje 4 sata nakon davanja aktivnog uglja. Ponoviti INR za 24 sata i razmotriti dalju primenu K₁ vitamina.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Antikoagulansi, antagonisti vitamina K

ATC šifra: B01AA03

Mehanizam dejstva

Varfarin je sintetski kumarinski oralni antikoagulans koji inhibira sintezu aktivnih faktora koagulacije II, VII, IX i X.

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Varfarin se brzo resorbuje iz gastrointestinalnog trakta.

Distribucija

Poluvreme eliminacije je oko 40 sati.

Biotransformacija

Metaboliše se u jetri.

Eliminacija

Izlučuje se putem urina uglavnom u vidu metabolita.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Nema dodatnih podataka od značaja.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Laktoza, monohidrat;
Skrob, kukuruzni;
Celuloza, mikrokristalna;
Povidon;
Magnezijum-stearat.

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

5 godina.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 25 °C, u originalnom pakovanju, radi zaštite od svetlosti i vlage.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je blister od Alu/PVC trake i tvrde PVC trake sa po 10 tableta.
Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze 3 blistera sa po 10 tableta (ukupno 30 tableta) i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

GALENKA AD BEOGRAD
Batajnički drum b.b., Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Broj prve dozvole: 03-1116/95

Broj poslednje obnove dozvole: 515-01-04487-16-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 14.02.1995.

Datum poslednje obnove dozvole: 10.07.2017.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Jul, 2017.