

## **RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

COUMADIN 5 mg compresse

### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Principio attivo: warfarin sodico 5 mg

Eccipiente con effetti noti: lattosio

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

### **3. FORMA FARMACEUTICA**

Compresse

### **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

#### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

Profilassi e terapia dell'embolia polmonare, della trombosi venosa profonda, della tromboembolia arteriosa associata a fibrillazione atriale cronica, a protesi valvolari cardiache meccaniche o biologiche, a trombosi murale intracardiaca, a infarto miocardico acuto. Profilassi del reinfarto.

#### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

Posologia

##### Dose iniziale

La dose di COUMADIN deve essere individualizzata secondo la risposta del paziente al farmaco, come indicato dal monitoraggio giornaliero del tempo di protrombina (PT) ed espresso secondo il Rapporto Internazionale Normalizzato (INR). Una dose di carico elevata può aumentare il rischio di emorragia e di altre complicazioni, non offre una protezione più rapida contro la formazione dei trombi e non viene quindi raccomandata. COUMADIN è un farmaco con uno stretto indice terapeutico. Si raccomandano dosi iniziali basse nei pazienti anziani, debilitati o che possono avere un INR maggiore di quello previsto in risposta a COUMADIN. Si raccomanda di iniziare la terapia con COUMADIN usando dosi da 2,5 a 5 mg al giorno con aggiustamenti del dosaggio basati sulle determinazioni dell'INR.

##### Dose di mantenimento

La maggior parte dei pazienti viene mantenuta a dosaggi da 2,5 a 10 mg al giorno con risultati soddisfacenti. La dose individuale e gli intervalli di somministrazione devono essere determinati in base ai valori di INR del paziente.

La durata della terapia è individuale; in genere, la terapia anticoagulante deve essere continuata finché è superato il rischio di trombosi ed embolia.

### **Raccomandazioni di dosaggio per indicazioni specifiche**

#### **Tromboembolismo venoso (inclusa la trombosi venosa profonda [TVP] e l'embolia polmonare [EP])**

In pazienti con tromboembolismo venoso, la dose di warfarin deve essere aggiustata al fine di mantenere un INR target di 2,5 (intervallo 2,0 - 3,0) per tutta la durata del trattamento.

- **Per pazienti con una TVP o una EP secondarie a un fattore di rischio transitorio (reversibile)**, si raccomanda un trattamento con warfarin di 3 mesi.
- **Per pazienti con una TVP o una EP non provocate**, si raccomanda un trattamento con warfarin di 3 mesi. Dopo 3 mesi di trattamento, valutare il rapporto rischio-beneficio di un trattamento a lungo termine per il singolo paziente.
- **Per pazienti con due episodi di TVP o EP non provocate**, si raccomanda un trattamento a lungo termine con warfarin. Per pazienti che ricevono trattamenti anticoagulanti a lungo termine, rivalutare il rapporto rischio-beneficio di continuare tale trattamento nel singolo paziente a intervalli periodici.

#### **Fibrillazione Atriale (FA)**

In pazienti con FA non valvolare, la dose di warfarin deve essere aggiustata al fine di mantenere un INR target di 2,5 (intervallo 2,0 - 3,0).

- **In pazienti con FA non valvolare, permanente, persistente o parossistica (FAP) ad alto rischio di ictus ( $CHA_2DS_2-VASc \geq 2$ ) e a rischio intermedio di ictus ( $CHA_2DS_2-VASc = 1$ )** è indicata la terapia anticoagulante orale a lungo termine con warfarin.
- **Per pazienti con FA e stenosi mitralica**, si raccomanda la terapia anticoagulante orale a lungo termine con warfarin.
- **Per pazienti con FA e protesi valvolare cardiaca**, è indicata la terapia anticoagulante orale a lungo termine con warfarin; l'INR target può essere

aumentato in funzione del tipo e della posizione della valvola, e dei fattori del paziente.

### **Protesi Valvolare Cardiache Meccaniche e Biologiche**

- **Per pazienti con una valvola meccanica bidisco o una valvola a tilting disk Medtronic Hall (Minneapolis, MN) in posizione aortica in ritmo sinusale e senza allargamento atriale sinistro**, il warfarin è raccomandato a un valore target di INR di 2,5 (intervallo 2,0 - 3,0).
- **Per pazienti con valvole a tilting disk e valvole meccaniche bidisco in posizione mitrale, e quelli con valvole caged ball o caged disk**, il warfarin è raccomandato a un valore target di INR di 3,0 (intervallo 2,5 - 3,5).
- **Per pazienti con protesi valvolari biologiche in posizione mitrale**, il warfarin è raccomandato a un valore target di INR di 2,5 (intervallo 2,0 - 3,0) per i primi 3 mesi successivi all'inserimento della valvola. Lo stesso valore target di INR di 2,5 (intervallo 2,0 - 3,0) è raccomandato per i pazienti con fattori di rischio addizionali (FA, pregresso tromboembolismo, disfunzione ventricolare sinistra) per il tromboembolismo.

### **Post-Infarto Miocardico**

- **Per pazienti ad alto rischio con infarto del miocardio (IM)**, compresi quelli con un ampio IM anteriore, un'insufficienza cardiaca significativa, un trombo intracardiaco visibile all'ecocardiografia transtoracica, FA, o una storia di un evento tromboembolico, si raccomanda la terapia di combinazione con warfarin orale di moderata intensità (INR da 2,0 a 3,0) e aspirina a basse dosi ( $\leq 100$  mg/giorno) per almeno 3 mesi dopo l'IM.

In caso di INR maggiore di 5 il paziente deve immediatamente sospendere l'assunzione di warfarin e consultare un medico.

### Popolazioni speciali

#### *Compromissione renale*

Nonostante nei pazienti con compromissione renale non sia richiesto alcun aggiustamento del dosaggio, nei pazienti con la funzione renale compromessa è comunque consigliato effettuare controlli frequenti della terapia anticoagulante al fine di mantenere la dose di warfarin all'interno dell'intervallo terapeutico.

I pazienti con insufficienza renale hanno una maggiore propensione per la diatesi emorragica. Pazienti con insufficienza renale che assumono warfarin devono essere istruiti a essere più vigili nel monitoraggio del loro INR (vedere paragrafo 4.4 "Avvertenze speciali e precauzioni di impiego").

#### *Compromissione epatica*

La disfunzione epatica può potenziare la risposta al warfarin per effetto della diminuzione del suo metabolismo e a causa della compromissione della sintesi dei fattori di coagulazione. E' pertanto necessaria una riduzione del dosaggio.

#### Popolazione pediatrica

Non sono disponibili informazioni sufficienti provenienti da studi clinici controllati sull'uso nei bambini.

La sicurezza e l'efficacia di COUMADIN nei bambini ed adolescenti di età inferiore a 18 anni non sono state stabilite.

#### Pazienti anziani

Sono raccomandate dosi iniziali basse nei pazienti anziani e/o pazienti debilitati.

#### COUMADIN con eparina

Dato che intercorre un intervallo di circa 12-18 ore fra la somministrazione della dose iniziale ed il prolungamento terapeutico del tempo di protrombina e un ritardo di 36-72 ore per il raggiungimento dell'effetto anticoagulante globale, in situazioni di emergenza (es. embolia polmonare), somministrare inizialmente eparina sodica insieme a COUMADIN. La terapia concomitante con eparina non frazionata influenza i risultati del test di determinazione dell'INR per cui è consigliato eseguire il test almeno sei ore dopo la sospensione di eparina.

### **4.3 Controindicazioni**

COUMADIN è controindicato nelle seguenti circostanze:

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1
- Gravidanza
- Nelle donne in età fertile che non adottano misure contraccettive (vedere paragrafo 4.6 "Gravidanza e allattamento")
- Tendenze emorragiche e discrasie ematiche
- Intervento chirurgico recente o previsto associato ad elevato rischio di sanguinamento
- Tendenze emorragiche associate ad ulcerazioni attive o sanguinamento in atto del: tratto gastrointestinale, genito-urinario e respiratorio; emorragia del sistema nervoso centrale; aneurisma cerebrale, aneurisma dissecante dell'aorta; pericardite, effusione pericardica; endocarditi batteriche
- Minaccia d'aborto, eclampsia e preeclampsia

- Pazienti non supervisionati con associato un elevato rischio di non aderenza al trattamento
- Puntura spinale ed altre procedure diagnostiche o terapeutiche con rischio di sanguinamento incontrollabile
- Anestesia lombare o regionale maggiore
- Ipertensione maligna
- Erba di San Giovanni (*Hypericum Perforatum*): preparazioni a base di *Hypericum perforatum* non devono essere assunte in contemporanea con warfarin a causa del rischio di decremento dei livelli plasmatici e di diminuzione dell'efficacia terapeutica di warfarin (vedere paragrafo 4.5 "Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione").

#### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

##### **Emorragia**

COUMADIN può causare sanguinamento maggiore o fatale. Il sanguinamento si verifica con maggiore probabilità nel primo mese. Fattori di rischio per il sanguinamento includono elevata intensità di anticoagulazione (INR > 4,0), età maggiore o uguale a 65 anni, storia di elevata variabilità dei valori di INR, storia di sanguinamento gastrointestinale, ipertensione, malattia cerebrovascolare, anemia, tumore maligno, trauma, danno renale, alcuni fattori genetici e prolungata terapia con il warfarin.

**Nella maggior parte dei pazienti, sembra che un INR maggiore di 4,0 non dia ulteriori benefici terapeutici e che sia associato ad un rischio di sanguinamento più elevato.**

Determinazioni periodiche dell'INR devono essere condotte in tutti i pazienti in corso di terapia. I pazienti a maggior rischio di sanguinamento possono trarre beneficio da controlli più frequenti dell'INR, da attenti aggiustamenti della dose per ottenere l'INR desiderato, e da una minore durata della terapia, appropriata alla condizione clinica. Tuttavia, il mantenimento dell'INR nell'intervallo terapeutico non elimina il rischio di sanguinamento.

Farmaci, modifiche della dieta e altri fattori possono influenzare i livelli di INR raggiunti con la terapia con COUMADIN. L'INR deve essere monitorato con maggior frequenza in caso di inizio o interruzione della terapia con altri farmaci, compresi quelli a base di erbe o in caso di modifica dei dosaggi con altri farmaci (vedere paragrafo 4.5 "Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione").

I pazienti devono essere istruiti circa le misure per la minimizzazione del rischio di sanguinamento e di riportare i segni e i sintomi del sanguinamento.

Un forte innalzamento (>50 secondi) del tempo di tromboplastina parziale attivata (APTT) con un PT/INR nell'intervallo desiderato è stato identificato come un indice di aumentato rischio di emorragia postoperatoria.

### **Necrosi dei tessuti**

La necrosi e/o la cancrena della cute e di altri tessuti è un rischio non comune ma grave (<0,1%). La necrosi può essere associata con trombosi locale e generalmente compare entro alcuni giorni dall'inizio della terapia con COUMADIN. In casi severi di necrosi, sono stati riportati casi di sbrigliamento o amputazione del tessuto coinvolto, dell'arto, del seno, o del pene.

E' richiesta un'attenta valutazione clinica per determinare se la necrosi è causata da una malattia latente. Sebbene siano stati tentati diversi trattamenti, nessuna terapia per la necrosi è stata considerata uniformemente efficace. Il trattamento con COUMADIN deve essere interrotto in caso di necrosi. Qualora sia necessario continuare la terapia anticoagulante, devono essere considerati farmaci alternativi.

### **Uso in Pazienti con alterata integrità glomerulare**

Nei pazienti con alterata integrità glomerulare o con una storia di malattia renale, un danno renale acuto potrebbe verificarsi possibilmente in relazione a episodi di eccessiva anticoagulazione ed ematuria (vedere paragrafo 4.2 "Posologia e modo di somministrazione")

### **Calcifilassi**

La calcifilassi è una rara sindrome di calcificazione vascolare con necrosi cutanea associata a elevata mortalità. Tale condizione si osserva principalmente in pazienti in dialisi con malattia renale allo stadio terminale oppure in pazienti con fattori di rischio noti quali deficit di proteina C o S, iperfosfatemia, ipercalcemia o ipoalbuminemia. Rari casi di calcifilassi si sono verificati in pazienti che assumevano warfarin, anche in assenza di malattia renale. Se è diagnosticata calcifilassi, deve essere iniziato un trattamento adeguato e si deve interrompere il trattamento con warfarin.

### **Ateroemboli sistemici e i microemboli colesterinici**

La terapia anticoagulante con COUMADIN può aumentare il rilascio di placche ateromatose emboliche. Gli ateroemboli sistemici e i microemboli colesterinici si possono manifestare con una serie di segni e sintomi in funzione del sito di embolizzazione. Gli organi viscerali più comunemente coinvolti sono i reni, seguiti da pancreas, milza e fegato. Alcuni casi hanno portato fino a necrosi o morte. Una sindrome distintiva dei microemboli è la sindrome del dito blu (piede). Il trattamento con COUMADIN deve essere interrotto qualora vengano osservati tali fenomeni. Qualora sia necessario continuare la terapia anticoagulante, devono essere considerati farmaci alternativi.

### **Trombocitopenia eparino-indotta**

COUMADIN non deve essere usato come terapia iniziale nei pazienti con trombocitopenia eparino-indotta (HIT) e con trombocitopenia eparino-indotta con

sindrome trombotica (HITTS). Si sono verificati casi di ischemia agli arti, necrosi e cancrena in pazienti con HIT e HITTS, quando il trattamento con eparina è stato interrotto e la terapia con warfarin iniziata o continuata. In alcuni pazienti le conseguenze hanno portato ad amputazione delle parti coinvolte e/o a morte. Il trattamento con COUMADIN può essere considerato in seguito alla normalizzazione della conta piastrinica.

### **Altri fattori che possono influenzare la risposta alla terapia con COUMADIN**

- Compromissione epatica da moderata a severa
- Malattie infettive o disturbi nella flora intestinale (ad esempio sprue, terapia antibiotica)
- Utilizzo di cateteri fissi
- Deficit nella risposta anticoagulante mediata dalla proteina C: COUMADIN riduce la sintesi degli anticoagulanti naturali, proteina C e proteina S. Deficienze ereditarie o acquisite di proteina C o del suo cofattore, proteina S, sono state associate a necrosi di tessuto in seguito a somministrazione di warfarin. Una terapia anticoagulante concomitante con eparina per 5-7 giorni, durante l'inizio della terapia con COUMADIN, può minimizzare l'incidenza di necrosi di tessuto in questi pazienti. La terapia con warfarin deve essere sospesa quando c'è un sospetto che possa essere causa di sviluppo di necrosi e si deve prendere in considerazione una terapia anticoagulante con eparina.
- Chirurgia dell'occhio: nell'intervento per cataratta, l'impiego di COUMADIN è stato associato con un incremento significativo delle complicanze minori dovute all'ago o al blocco della anestesia locale, ma non è stato associato con complicanze emorragiche operatorie potenzialmente pericolose per la vista. Poiché la sospensione o la riduzione della terapia con COUMADIN può portare a complicanze tromboemboliche gravi, la decisione di discontinuare il COUMADIN prima di una chirurgia dell'occhio meno invasiva e complessa, quale la chirurgia delle lenti, si deve basare sui rischi della terapia anticoagulante pesata verso i benefici.
- Policitemia vera
- Vasculite
- Diabete mellito
- Scarso stato nutrizionale
- Carenza di vitamina K

- Aumento di assunzione di vitamina K
- Resistenza ereditaria al warfarin
- Pazienti con insufficienza cardiaca congestizia possono mostrare un PT/INR maggiore del previsto, quindi sono necessari più frequenti controlli di laboratorio e dosi di COUMADIN ridotte.

#### **Trattamento in corso di operazioni odontoiatriche e chirurgiche**

Alcune procedure dentali o chirurgiche possono necessitare dell'interruzione o della modifica della dose della terapia con COUMADIN. Si devono considerare i rischi e i benefici in caso di interruzione della terapia con COUMADIN, anche per brevi periodi. L'INR deve essere determinato immediatamente prima di ogni procedura dentistica o chirurgica. Nei pazienti che sono sottoposti a procedure minimamente invasive che devono essere anticoagulati prima, durante o immediatamente dopo tali procedure, un aggiustamento della dose del COUMADIN al fine di mantenere l'INR al livello più basso dell'intervallo terapeutico può consentire con sicurezza il mantenimento dell'anticoagulazione.

#### **Popolazione pediatrica**

Non sono stati condotti studi adeguati e ben controllati sulla popolazione pediatrica e non sono note la dose ottimale, la sicurezza e l'efficacia in tale popolazione.

#### **Uso negli anziani**

Pazienti di età maggiore o uguale a 60 anni sembrano mostrare una risposta di INR all'effetto anticoagulante del warfarin maggiore di quanto atteso. Si deve prestare attenzione in caso di somministrazione di warfarin a pazienti anziani in ogni situazione o condizione fisica dove persiste un rischio aggiunto di emorragia. Per i pazienti anziani sono raccomandate basse dosi iniziali di warfarin.

#### **Farmacogenetica**

La variabilità genetica in particolare in relazione ai geni che codificano per le proteine CYP2C9 e VKORC1 può influenzare significativamente la dose di warfarin necessaria ad ottenere l'effetto clinico desiderato. Se è nota un'associazione con questi polimorfismi è necessario adottare la massima cautela.

#### **Informazioni importanti su alcuni eccipienti:**

Questo medicinale contiene **lattosio** pertanto i pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione**

Numerosi fattori, da soli o in combinazione, incluse variazioni dei farmaci, delle preparazioni a base di erbe e della dieta, possono influenzare la risposta del paziente agli anticoagulanti, compreso il warfarin.

I medicinali possono interagire con COUMADIN attraverso meccanismi farmacodinamici o farmacocinetici. I meccanismi farmacodinamici alla base delle interazioni farmacologiche con COUMADIN sono sinergismo (ridotta emostasi, sintesi ridotta dei fattori della coagulazione), antagonismo competitivo (vitamina K), alterazioni del controllo fisiologico del metabolismo della vitamina K (resistenza ereditaria). I meccanismi farmacocinetici alla base delle interazioni farmacologiche con COUMADIN sono prevalentemente dovuti a induzione enzimatica, inibizione enzimatica e legame ridotto alle proteine plasmatiche. E' importante notare che alcuni farmaci possono interagire con COUMADIN con più di un meccanismo.

Le determinazioni del PT/INR dovrebbero essere effettuate con maggiore frequenza nel caso di inizio o di sospensione di terapia con altri farmaci, comprese le preparazioni a base di erbe, o in caso di modifiche del dosaggio di altri farmaci, inclusi i farmaci utilizzati per un breve periodo (come ad esempio, antibiotici, antifungini, corticosteroidi).

Al fine di ottenere ulteriori informazioni sulle interazioni con COUMADIN o sulle reazioni avverse relative al sanguinamento, consultare le informazioni sul prodotto di tutti i farmaci utilizzati in concomitanza.

#### **Interazioni con il CYP450**

Gli isoenzimi del CYP450 coinvolti nel metabolismo del warfarin includono il CYP2C9, 2C19, 2C8, 2C18, 1A2 e 3A4. L'enantiomero S del warfarin, più potente, viene metabolizzato dal CYP2C9, mentre l'enantiomero R viene metabolizzato dal CYP1A2 e 3A4.

- Gli inibitori del CYP2C9, 1A2, e/o 3A4 hanno il potenziale di aumentare l'effetto (incremento dell'INR) del warfarin, aumentando l'esposizione al warfarin.
- Gli induttori del CYP2C9, 1A2, e/o 3A4 hanno il potenziale di diminuire l'effetto (diminuzione dell'INR) del warfarin, diminuendo l'esposizione al warfarin.

#### **Farmaci che aumentano il rischio di sanguinamento**

Sono presentati di seguito farmaci appartenenti a classi specifiche note per aumentare il rischio di sanguinamento.

Poiché il rischio di sanguinamento viene aumentato quando tali medicinali sono somministrati in concomitanza con il warfarin, i pazienti che ricevono uno qualsiasi di questi medicinali con il COUMADIN devono essere monitorati attentamente.

- Anticoagulanti
- Antiaggreganti piastrinici
- Trombolitici
- Farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS)
- Inibitori della ricaptazione della serotonina

### Antibiotici e antifungini

Sono stati riportati casi di modificazioni dell'INR in pazienti in trattamento con warfarin e antibiotici o antifungini, ma studi di farmacocinetica clinica non hanno mostrato effetti consistenti di tali agenti sulle concentrazioni plasmatiche di warfarin. L'INR deve essere monitorato con attenzione quando si inizia o si interrompe un antibiotico o un antifungino in pazienti in trattamento con COUMADIN.

Gli antibiotici a largo spettro possono potenziare gli effetti del warfarin riducendo la flora batterica intestinale che produce vitamina K.

### Farmaci che influenzano l'INR

I farmaci che possono interagire con il COUMADIN e causare un aumento dei valori di INR includono:

Classe Farmacologica	Farmaco Specifico Riportato
<b>Sistema cardiovascolare</b>	
Antiarritmici classe Ia classe Ic classe III	chinidina propafenone amiodarone
Agenti antiipertensivi agenti betabloccanti	propranololo
Antitrombotici antiaggreganti tienopiridine antagonisti della glicoproteina IIb/IIIa	prasugrel, ticlopidina abciximab, tirofiban
anticoagulanti eparinici inibitori diretti della trombina	eparina argatroban, bivalirudina, desirudina, lepirudina
trombolitici	streptochinasi, alteplasi
Diuretici derivati dell'acido arilossiacetico	acido etacrinico, acido tienilico
Vasodilatatori periferici derivati della purina	pentossifillina
Vasodilatatori	benziodarone
Agenti modificanti i livelli di lipidi fibrati	bezafibrato, clofibrato, ciprofibrato,

	fenofibrato, gemfibrozil
inibitori della HMG CoA reduttasi	atorvastatina, fluvastatina, lovastatina, pravastatina, rosuvastatina, simvastatina
altri	ezetimibe
<b>Sistema gastrointestinale</b>	
Antiacidi antagonisti dei recettori H <sub>2</sub> inibitori della pompa protonica	cimetidina, ranitidina esomeprazolo, lansoprazolo, omeprazolo, pantoprazolo, rabeprazolo
Colelitolitici	chenodiolo
Agenti procinetici	cisapride
Agenti antiinfiammatori intestinali	olsalazina
<b>Sistema muscoloscheletrico</b>	
Agenti antigotta inibitori della produzione dell'acido urico uricosurici	allopurinolo benzbromarone, sulfipirazone
<b>Sistema nervoso</b>	
Antidepressivi inibitori della monoamino ossidasi inibitori della ricaptazione della serotonina e della norepinefrina  inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina	desvenlafaxina, duloxetina, venlafaxina citalopram, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina  viloxazina, trazodone
Antiepilettici derivati degli acidi grassi derivati dell'idantoina	acido valproico, valproato fosfenitoina, fenitoina
Agenti anti-Parkinson agenti dopaminergici	entacapone, tolcapone, ropinirolo
Agenti anti demenza	ginkgo biloba, memantina
Stimolanti del sistema nervoso centrale	metilfenidato
Ipnotici aldeidi e derivati	cloralio idrato

derivati del piperidindione	glutetimide
<b>Sistema respiratorio</b>	
Terapie delle malattie ostruttive delle vie aeree antagonisti del recettore dei leucotrieni	zafirlukast
Soppressori della tosse alcaloidi oppiacei e derivati altri	noscapina oxolamina
<b>Sistema endocrino</b>	
Corticosteroidi glucocorticoidi	desametasone, metilprednisolone, prednisone
Ormoni sessuali estrogeni antiestrogeni progestinici androgeni antiandrogeni antigonadotropine steroidi anabolizzanti	tibolone tamoxifene, toremifene medrossiprogesterone, megestrolo testosterone bicalutamide, flutamide, nilutamide danazolo metandienone, oxandrolone ossimetanolone, stanozololo
Antidiabetici incretino-mimetici	exenatide
Agenti iperglicemici	glucagone
Terapie tiroidee ormoni tiroidei agenti antitiroidei	levotiroxina, liotironina, estratti tiroidei metimazolo, propiltiouracile
<b>Sistema genitourinario</b>	
Antispasmodici urinari	tolterodina
Farmaci per l'ipertrofia prostatica benigna antagonisti dell'adrenorecettore alfa	tamsulosin
<b>Sistema immunitario</b>	
Immunosoppressori selettivi	leflunomide

<b>Infezioni</b>	
Antibatterici	
penicilline	amoxicillina, benzilpenicillina, penicillina G, piperacillina, ticarcillina
cefalosporine	cefaclor, cefamandolo, cefazolina, cefixime, cefotetan, cefonicid, cefotiam, cefoxitina, ceftriaxone, cefuroxima
tetracicline	doxiciclina, tetraciclina, tigeciclina
macrolidi	azitromicina, claritromicina, eritromicina, roxitromicina, telitromicina
aminoglicosidi	neomicina
chinoloni	ciprofloxacina, levofloxacina, acido nalidixico, moxifloxacina, norfloxacina, pefloxacina, ofloxacina
sulfonamidi	sulfadossina, sulfafurazolo, sulfametizolo, sulfametoxazolo/trimetoprim, sulfisoxazolo
agenti anti tubercolosi	acido aminosalicilico, isoniazide
amfenicoli	cloramfenicolo
glicoproteine	vancomicina
lincosamidi	clindamicina
Antimicotici	
derivati dell'imidazolo	miconazolo
derivati del triazolo	econazolo, fluconazolo, chetoconazolo, itraconazolo, voriconazolo
Antiparassitari	
biguanidi	proguanil
derivati del nitroimidazolo	metronidazolo, nimorazolo, tinidazolo
metanolchinoloni	chinina
Antivirali	
inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa	delavirdina, efavirenz, etravirina, nevirapina
inibitori della proteasi	atazanavir, ritonavir

<b>Inflammation e dolore</b>	
Analgesici anilidi acido salicilico e derivati oppioidi	acetaminofene (paracetamolo) aspirina (acido acetilsalilico), diflunisal propoxifene, tramadolo
Antiinfiammatori non steroidei derivati dell'acido acetico  derivati dell'acido propionico  coxib  fenamati oxicam altri	diclofenac, indometacina, ketorolac, sulindac fenopropene, ibuprofene, chetopropene, naproxene, oxapropin celecoxib, etoricoxib, lumiracoxib, rofecoxib acido mefenamico, acido meclofenamico lornoxiam, piroxicam glucosamina
<b>Antineoplastici</b>	
Agenti alchilanti analoghi dell'azotoprite derivati del platino	ciclofosfamide, ifosfamide, carboplatino
Antimetaboliti analoghi delle pirimidine	capecitabina, fluorouracile, tegafur
Inibitori dei microtubuli tassani	paclitaxel
Anticorpi monoclonali	trastuzumab
Inibitori della topoisomerasi	etoposide
Inibitori della tirosinchinasi	erlotinib, gefitinib, imatinib, sorafenib
Altri	romidepsin, vorinostat
<b>Vaccini</b>	
	vaccino antiinfluenzale
<b>Vitamine</b>	
	vitamina E
<b>Altri</b>	
	alcol, cloruro di benzetonio, disulfiram, metil salicilato unguento, trolamina salicilato unguento, orlistat

I farmaci che possono interagire con il COUMADIN e causare una diminuzione dei valori di INR includono:

<b>Classe Farmacologica</b>	<b>Farmaco Specifico Riportato</b>
<b>Sistema cardiovascolare</b>	
Antiarritmici classe Ia	disopiramide
Diuretici antagonisti dell'aldosterone sulfonamidi	spironolattone clortalidone
Agenti modificanti i livelli di lipidi sequestranti degli acidi biliari	colesevelam, colestiramina
Agenti antiipertensivi dell'arteria polmonare	bosentan
Altri	ubichinone (ubidecarenone)
<b>Sistema gastrointestinale</b>	
Antiacidi antagonisti dei recettori H <sub>2</sub> altri	ranitidina sucralfato
Antiemetici antagonisti dell'NK <sub>1</sub>	aprepitant, fosaprepitant
<b>Sistema nervoso</b>	
Antidepressivi altri	trazodone
Antiepilettici barbiturici e derivati carbrossimidi idantoine	fenobarbital, primidone carbamazepina fenitoina
Antipsicotici butirrofenoni	aloperidolo
Ansiolitici benzodiazepine	clordiazepossido
Ipnotici barbiturici	butobarbital, pentobarbital, secobarbital

<b>Sistema endocrino</b>	
Corticosteroidi glucocorticoidi	cortisone, prednisone
Ormoni sessuali contraccettivi orali modulatori selettivi degli estrogeni	contraccettivi orali contenenti estrogeno lasofoxifene, raloxifene
Terapie tiroidee agenti antitiroidei	metimazolo, propiltiouracile
Ormoni pituitari ACTH	corticotropina
Inibitori di enzima	aminoglutetimide
<b>Sistema immunitario</b>	
Immunostimolanti interferoni	peginterferon alfa-2b
Immunosoppressori inibitori calcineurici altri	ciclosporina azatioprina
<b>Infezioni</b>	
Antibatterici penicilline agenti anti tubercolosi	dicloxacillina, nafcillina rifampicina, rifapentina
Antimicotici antibiotici	griseofulvina
Antivirali nucleosidi e nucleotidi inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa inibitori della proteasi	ribavirina efavirenz, nevirapina darunavir, ritonavir
<b>Infiammazione e dolore</b>	
Antiinfiammatori non steroidei	
altri	glucosamina
<b>Antineoplastici</b>	
Agenti alchilanti	ciclofosfamide
Antimetaboliti	mercaptopurina
Altri	mitotano

<b>Vitamine</b>	
	vitamina C vitamina K
<b>Altri</b>	
	alcol, etretinato, isotretinoina

### Preparazioni a base di erbe e cibi

Si deve prestare attenzione quando preparazioni a base di erbe sono assunte unitamente a COUMADIN. Esistono pochi studi adeguati e ben controllati che valutano il potenziale per le interazioni metaboliche e/o farmacologiche tra le preparazioni a base di erbe e COUMADIN. A causa della mancanza di standardizzazione della produzione di medicinali a base di erbe, la quantità di sostanza attiva può variare. Ciò potrebbe ulteriormente confondere la capacità di valutare interazioni potenziali ed effetti sull'azione anticoagulante.

Alcune preparazioni a base di erbe possono causare sanguinamento quando assunte da sole (ad esempio, l'aglio e il Ginkgo biloba) e possono avere proprietà anticoagulanti, antiplastriniche e/o fibrinolitiche. Ci si aspetta che tali effetti siano additivi agli effetti anticoagulanti del COUMADIN. Al contrario, alcuni prodotti a base di erbe possono diminuire l'effetto di COUMADIN (ad esempio il coenzima Q<sub>10</sub>, l'erba di San Giovanni, il ginseng). Alcune preparazioni a base di erbe e cibi possono interagire con COUMADIN attraverso interazioni con il CYP450 (ad esempio, echinacea, succo di pompelmo, ginkgo, idraste, erba di San Giovanni).

La risposta del paziente deve essere monitorata con ulteriori determinazioni dell'INR qualora venga iniziata o sospesa l'assunzione di qualsiasi preparazione a base di erbe.

Alcune preparazioni a base di erbe che possono influenzare la coagulazione sono elencate di seguito per riferimento, sebbene tale lista non debba essere considerata esaustiva. Molte preparazioni a base di erbe hanno diversi nomi comuni e nomi scientifici. I nomi comuni più largamente conosciuti delle preparazioni a base di erbe sono riportate di seguito.

<b>Preparazioni a base di erbe che contengono cumarinici con un potenziale effetto anticoagulante</b>		
Agrimonia <sup>a</sup>	Sedano	Passiflora
Angelica cinese ( <i>Angelica sinensis</i> )	Camomilla (tedesca e romana)	Frassino spinoso (settentrionale)
Anice	Tarassaco <sup>d</sup>	Quassia
Arnica	Fieno greco	Trifoglio rosso
Asafoetida ( <i>Ferula assafoetida</i> )	Ippocastano	Trifoglio dolce
Trifoglio d'acqua ( <i>Menyanthes trifoliata</i> ) <sup>b</sup>	Rafano	Asperula ( <i>Asperula odorata</i> )
Boldo	Liquirizia <sup>d</sup>	<i>Dipteryx odorata</i>
	Olmaria ( <i>Filipendula ulmaria</i> ) <sup>b</sup>	

Buchu ( <i>Agathosma Betulina</i> ) Capsico <sup>c</sup> Cassia <sup>d</sup>	Ortica	
--	--------	--

Varie preparazioni a base di erbe con proprietà anticoagulanti		
<i>Fucus vesiculosus</i>	Pau d'Arco	

Preparazioni a base di erbe che contengono salicilati e/o hanno proprietà antiplastriniche		
Agrimonia <sup>a</sup> Pioppo tremulo <i>Cimicifuga rubifolia</i> Trifoglio d'acqua ( <i>Menyanthes trifoliata</i> ) <sup>b</sup> Cassia <sup>d</sup> Chiodo di garofano	Mirtillo rosso Tarassaco <sup>d</sup> Partenio ( <i>Tanacetum parthenium</i> ) Aglio <sup>e</sup> Ginger <i>Ginkgo biloba</i> Ginseng ( <i>Panax spp</i> ) <sup>e</sup> Liquirizia <sup>d</sup>	Olmaria ( <i>Filipendula ulmaria</i> ) <sup>b</sup> Policosanolo Tamarindo Salice Tè del Canada Millefoglie

Preparazioni a base di erbe con proprietà fibrinolitiche		
Bromelina Capsico <sup>c</sup> <i>Salvia miltiorrhiza</i>	Aglio <sup>e</sup> Ginseng ( <i>Panax spp</i> ) <sup>e</sup>	

Preparazioni a base di erbe con proprietà coagulanti		
Alfa-alfa ( <i>Medicago sativa</i> ) Agrimonia <sup>a</sup>	Ortaggi verdi (broccoli, cavoli, spinaci, cime di rapa e cavoletti di Bruxelles)	Erba di San Giovanni ( <i>Hypericum perforatum</i> )

<sup>a</sup> Contiene cumarinici, ha proprietà antiplastriniche, e può avere proprietà coagulanti dovute al possibile contenuto di vitamina K.

<sup>b</sup> Contiene cumarinici e salicilati.

<sup>c</sup> Contiene cumarinici e ha proprietà fibrinolitiche.

<sup>d</sup> Contiene cumarinici e ha proprietà antiplastriniche.

<sup>e</sup> Ha proprietà antiplastriniche e fibrinolitiche.

L'efficacia terapeutica di warfarin potrebbe essere ridotta dalla somministrazione contemporanea di preparazioni a base di erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*). Ciò a seguito dell'induzione degli enzimi responsabili del metabolismo dei farmaci da parte di tali preparazioni che pertanto non devono essere somministrate in concomitanza con warfarin. L'effetto di induzione può persistere

per almeno 2 settimane dopo l'interruzione del trattamento con prodotti a base di *Hypericum perforatum*.

Se un paziente sta assumendo in concomitanza con warfarin prodotti a base di *Hypericum perforatum* i valori di INR devono essere controllati e la terapia con questi ultimi deve essere interrotta.

Monitorare attentamente i valori di INR, in quanto questi potrebbero aumentare dopo l'interruzione dell'assunzione di *Hypericum perforatum*. Il dosaggio di warfarin potrebbe necessitare di un aggiustamento.

#### **4.6 Gravidanza e allattamento**

##### Gravidanza

**COUMADIN è controindicato in gravidanza** nelle donne in gravidanza o che potrebbero iniziare una gravidanza poiché il farmaco attraversa la barriera placentare e può causare emorragie fatali del feto in utero (vedere paragrafo 4.3 "Controindicazioni").

Sono stati anche riportati casi di malformazioni congenite in bambini le cui madri erano state trattate con warfarin durante la gravidanza. L'esposizione al COUMADIN in corso di gravidanza causa una serie nota di malformazioni congenite maggiori (embriopatia e fetotossicità da warfarin), emorragia del feto, e un aumentato rischio di aborto spontaneo e mortalità fetale. Gli effetti di COUMADIN sulla riproduzione e sullo sviluppo non sono stati valutati negli animali. Se questo medicinale viene usato durante la gravidanza, o se una paziente intraprende una gravidanza durante l'assunzione di questo medicinale, la paziente deve essere informata dei potenziali rischi per il feto.

Nell'uomo, il warfarin attraversa la placenta e le concentrazioni nel plasma del feto si avvicinano ai valori materni. L'esposizione al warfarin durante il primo trimestre della gravidanza ha causato una serie di malformazioni congenite in circa il 5% della prole esposta. L'embriopatia da warfarin è caratterizzata da ipoplasia nasale con o senza epifisi appuntite (condrodisplasia puntata) e ritardo nella crescita (incluso basso peso alla nascita). Sono state riportate anche anomalie del sistema nervoso centrale e anomalie dell'occhio, incluse displasia della linea mediana dorsale, caratterizzata da agenesia del corpo calloso; malformazione di Dandy-Walker, atrofia cerebellare della linea mediana e displasia della linea mediana ventrale, caratterizzata da atrofia ottica. L'esposizione al warfarin durante il secondo e il terzo trimestre è stata associata a ritardo mentale, cecità, schizoencefalia, microcefalia, idrocefalo ed altri esiti avversi della gravidanza.

##### Allattamento

Sulla base dei dati pubblicati su 15 madri in allattamento, il warfarin non è stato rilevato nel latte umano. Fra i 15 neonati nati a termine, 6 neonati in allattamento hanno mostrato tempi di protrombina all'interno dell'intervallo atteso. I tempi di protrombina non sono stati ottenuti per gli altri 9 neonati in allattamento.

Gli effetti sui neonati prematuri non sono stati valutati.

Pertanto, occorre esercitare attenzione quando COUMADIN viene somministrato a donne in allattamento in quanto il rischio per i neonati/lattanti non può essere

escluso. E' consigliabile un controllo dei parametri coagulativi del neonato e un monitoraggio per contusioni e sanguinamento.

#### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

COUMADIN non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari

#### **4.8 Effetti indesiderati**

Le seguenti reazioni avverse gravi sono state riportate con COUMADIN:

##### **Emorragia**

Emorragia, da sanguinamenti minori a gravi (inclusi esiti fatali), possono aver luogo in corso di terapia con COUMADIN. L'emorragia può aver luogo in ogni tessuto o organo, e può manifestarsi come sanguinamento interno o esterno con sintomi associati e complicazioni.

Tipicamente, i seguenti sistemi del corpo possono essere affetti:

- tratto gastrointestinale superiore (sanguinamento gengivale, ematemesi) o inferiore (melena, ematochezia, sanguinamento del retto)  
Può verificarsi anche emorragia retroperitoneale.
- tratto respiratorio (epistassi, emottisi), inclusi rari casi di emorragia alveolare polmonare
- tratto genitourinario (ematuria, sanguinamento della vagina, menorragia)
- cute (contusione, ecchimosi e petecchie)

Possono verificarsi anche emorragia del sistema nervoso centrale, compresi emorragia intracranica o ematoma vertebrale, emorragia oculare, emorragia intra-articolare, emorragia della pleura, emorragia pericardica, emorragia surrenale ed emorragia epatica.

Alcune complicazioni emorragiche si possono presentare come segni e sintomi che non sono immediatamente identificati come derivanti da emorragia. Tali reazioni avverse sono segnate nella tabella sottostante con un asterisco (\*).

##### **Necrosi della cute e di altri tessuti**

##### **Ateroemboli sistemici e microemboli di colesterolo**

Le seguenti reazioni avverse sono state riportate durante l'esperienza successiva alla commercializzazione del warfarin. La frequenza delle reazioni avverse è stata stimata in base ai dati derivanti da uno studio clinico, effettuato su un ampio numero di pazienti, in cui il warfarin è stato usato come confronto (studio ARISTOTLE).

Nella seguente tabella sono elencate le reazioni avverse secondo la classificazione per sistemi e organi, secondo la terminologia MedDRA e per frequenza.

Le frequenze sono definite come: molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); rara ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), molto rara ( $< 1/10.000$ ), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Frequenza</b>	<b>Termine MedDRA</b>
Patologie del sistema emolinfopoietico	Comune	anemia*
Patologie cardiache	Comune	dolore toracico*
	Molto rara	emorragia pericardica
Patologie endocrine	Molto rara	emorragia surrenale
Patologie dell'occhio	Comune	emorragia oculare
Patologie gastrointestinali	Comune	dolore addominale*, diarrea, sanguinamento gengivale, nausea, emorragia del retto, vomito
	Non comune	disgeusia, distensione dell'addome, disfagia*, flatulenza, ematemesi, ematochezia, melena
	Rara	emorragia retroperitoneale
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comune	astenia*, affaticamento*, tumefazione*, piresia
	Non comune	brividi, malessere*, dolore*
	Molto rara	pallore*
Patologie epatobiliari	Rara	epatite, ittero
	Molto rara	emorragia epatica
Disturbi del sistema immunitario	Non comune	ipersensibilità
	Rara	reazione anafilattica
Esami diagnostici	Non comune	enzima epatico aumentato
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Comune	artralgia*, mialgia*
	Non comune	emartrosi
Patologie del sistema nervoso	Comune	capogiro*, cefalea*
	Non comune	emorragia intracranica, parestesia*
	Rara	paralisi*
	Molto rara	ematoma vertebrale
Disturbi psichiatrici	Non comune	letargia*
Patologie renali e urinarie	Comune	ematuria
	Non noto	danno renale acuto**
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Non comune	sanguinamento della vagina
	Molto rara	menorragia
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Comune	epistassi, dispnea*, emottisi
	Non comune	emotorace
	Rara	emorragia alveolare polmonare

	Molto rara	calcificazione del polmone
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune	ecchimosi, prurito, eruzione cutanea
	Non comune	alopecia, dermatite, petecchie, orticaria
	Rara	necrosi della cute
	Molto rara	dermatite bollosa
	Non nota	calcifilassi
Patologie vascolari	Comune	emorragia, ipotensione*, sincope*
	Rara	vasculite, shock*
	Molto rara	sindrome del dito blu (piede)*, embolia arteriosa, embolia adiposa, necrosi

\* Sintomi o condizioni mediche risultanti da complicazioni emorragiche.

\*\*Danno renale acuto dopo episodi di ematuria in pazienti predisposti (vedere paragrafo 4.4 "Avvertenze speciali e precauzioni di impiego")

### Risultati di laboratorio

Possono verificarsi variazioni dei livelli di emoglobina, dell'ematocrito e degli enzimi epatobiliari.

### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo [www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa](http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa)

## 4.9 Sovradosaggio

**Segni e sintomi:** sanguinamento anormale sospetto o manifesto (es. presenza di sangue nelle feci o nell'urina, ematuria, flusso mestruale eccessivo, melena, petecchie, predisposizione ai lividi, o sanguinamento persistente da ferite superficiali, inspiegabile riduzione dell'emoglobina) è un segno precoce di un'anticoagulazione ad un livello di non soddisfacente sicurezza.

**Trattamento:** il trattamento dell'eccessiva anticoagulazione si basa sui livelli di INR. L'eccessiva anticoagulazione, con o senza sanguinamento, può essere controllata interrompendo la terapia con COUMADIN e, se necessario, somministrando 1-2 mg di vitamina K<sub>1</sub> (fitomenadione) per via parenterale od orale. Un uso siffatto della vitamina K<sub>1</sub> riduce la risposta ad una seguente terapia con COUMADIN. In seguito della rapida inversione di un PT/INR elevato, i pazienti possono tornare allo stato trombotico di prima del trattamento. La ripresa della somministrazione di COUMADIN inverte l'effetto della vitamina K, e, con attenti aggiustamenti del

dosaggio, si può raggiungere nuovamente un PT/INR terapeutico. Se è indicata un'anticoagulazione rapida, per la terapia di inizio può essere preferibile l'eparina.

Se un piccolo sanguinamento progredisce verso uno più esteso, somministrare da 5 a 25 mg (raramente fino a 50 mg) di vitamina K<sub>1</sub> per via parenterale.

In situazioni di emergenza dovute a grave emorragia, i fattori della coagulazione possono essere riportati ai livelli normali, somministrando 15 mg/kg di sangue fresco intero o plasma fresco congelato, oppure somministrando il complesso protrombinico concentrato 30-50 unità/kg.

L'uso di emoderivati è associato a rischio di epatite e di altre malattie virali e ad un aumentato rischio di trombosi. Perciò l'uso di queste preparazioni deve essere riservato solo in caso di sanguinamento esteso, dovuto ad un sovradosaggio di COUMADIN, che metta in pericolo la vita del paziente.

Le preparazioni a base di fattore IX purificato non devono essere usate perché non aumentano i livelli di protrombina e dei fattori VII e X, che sono depressi, insieme al fattore IX, come risultato del trattamento con COUMADIN. In caso di una cospicua perdita di sangue, si possono somministrare eritrociti ammassati. In pazienti anziani o con malattie cardiache, le trasfusioni di sangue o di plasma devono essere attentamente monitorate per evitare che precipitino un'embolia polmonare.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: Agente antitrombotico - Antagonista della vitamina K  
Codice ATC: B01AA03

Il principio attivo di COUMADIN (warfarin sodico) è il sale sodico della 3-(4-acetonilbenzil)-4-idrossicumarina e appartiene al gruppo degli anticoagulanti indiretti di tipo dicumarolico.

COUMADIN e gli altri anticoagulanti cumarinici agiscono inibendo la sintesi dei fattori della coagulazione vitamina K dipendenti, che comprendono i Fattori II, VII, IX e X e le proteine anticoagulanti C e S. Le emivite sono: Fattore II 60 ore; Fattore VII 4-6 ore; Fattore IX 24 ore; Fattore X 48-72 ore; Proteina C 8 ore e Proteina S 30 ore. L'effetto risultante in vivo è una depressione sequenziale dell'attività dei Fattori VII, IX, X e II. La vitamina K è un fattore essenziale per la sintesi post-ribosomiale dei fattori della coagulazione vitamina K dipendenti. La vitamina K promuove la biosintesi di residui di acido  $\gamma$ -carbossiglutamminico, essenziali per l'attività biologica delle proteine. Si pensa che il warfarin interferisca con la sintesi dei fattori della coagulazione inibendo la rigenerazione dell'eossido della vitamina K<sub>1</sub>. Il grado di depressione dipende dal dosaggio somministrato. Dosi terapeutiche di warfarin diminuiscono la quantità totale della forma attiva di ciascun fattore della coagulazione vitamina K dipendente dal 30 al 50%.

L'effetto anticoagulante generalmente appare nelle 24 ore dopo la somministrazione del farmaco, ma l'effetto anticoagulante di picco può presentarsi anche dopo 72-96 ore. La durata di azione di una singola dose di warfarin racemico è di 2-5 giorni.

Il farmaco non ha effetto diretto su trombosi stabilizzate, né reverte il danno ischemico; tuttavia, quando si è avuta una trombosi, l'obiettivo del trattamento anticoagulante è di prevenire l'ulteriore estensione e le relative complicanze, che possono portare a conseguenze gravi, anche fatali.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

COUMADIN è una miscela racemica degli enantiomeri R e S. Nell'uomo, l'enantiomero S ha un'attività anticoagulante 5 volte maggiore dell'enantiomero R, ma in genere ha una clearance più rapida.

Dopo somministrazione orale, l'assorbimento è sostanzialmente completo e si raggiungono le massime concentrazioni plasmatiche entro 1-9 ore. Approssimativamente il 97% si lega all'albumina presente nel plasma. Di solito COUMADIN induce ipoprotrombinemia entro 36-72 ore e la sua durata d'azione può persistere per 4-5 giorni, producendo in tal modo una curva di risposta regolare e di lunga durata.

Fino al 92% della dose somministrata per via orale è ritrovata nelle urine, principalmente sotto forma di metaboliti.

## **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

DL50 (mg/kg): topo p.o. = 700; i.v. = 160 ratto p.o. = 8,7; i.v. = 25

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Amido, magnesio stearato, acido stearico, **lattosio**.

### **6.2 Incompatibilità**

Nessuna

### **6.3 Periodo di validità**

2 anni

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Non conservare a temperatura superiore a 30°C.  
Conservare nella confezione originale.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Blister in PVC e alluminio  
Confezione da 30 compresse divisibili

#### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la conservazione**

Il personale sanitario in stato di gravidanza deve evitare l'esposizione alle compresse frantumate o rotte.

#### **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Teofarma S.r.l.  
Via F.lli Cervi, 8  
27010 Valle Salimbene (PV)

#### **8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

AIC 016366027

#### **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Maggio 2010

#### **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO:**

Gennaio 2021

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE:

Folina 15 mg/2 ml soluzione iniettabile

Folina 5 mg capsule molli

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

#### **Folina 15 mg/2 ml soluzione iniettabile**

Una fiala da 2 ml contiene:

Principio attivo: acido folico 15 mg

Eccipienti con effetti noti: sodio idrossido (4 mg), sodio cloruro (1,1 mg), metile paraidrossibenzoato (0,400 mg), etile paraidrossibenzoato (0,420 mg), propile paraidrossibenzoato (0,160 mg), butile paraidrossibenzoato (0,020 mg).

#### **Folina 5 mg capsule molli**

Una capsula molle contiene:

Principio attivo: acido folico 5 mg.

Eccipienti con effetti noti: olio di semi di soia raffinato (80,55 mg), lecitina di soia in olio di soia (0,45 mg), etile paraidrossibenzoato sodico (0,210 mg), propile paraidrossibenzoato sodico (0,105 mg), sorbitolo (4,707 mg).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile; capsule molli.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

In tutti i casi di carenza folica per aumentata richiesta, insufficiente assorbimento, ridotta utilizzazione e insufficiente apporto dietetico della vitamina.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

*Folina 15 mg/2 ml soluzione iniettabile*

Posologia

1 fiala al giorno secondo prescrizione medica, per via intramuscolare.

*Folina 5 mg capsule molli*

Posologia

1-3 capsule al giorno secondo prescrizione medica.

*Popolazione pediatrica*

Nei bambini la dose giornaliera di Folina capsule molli, può essere uguale a quella degli adulti o comunque commisurata, secondo il parere del medico, alle necessità terapeutiche.

#### 4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Pazienti con tumori (vedere paragrafo 4.4 “Avvertenze speciali e precauzioni di impiego”).
- Anemia perniciosa (carenza di vitamina B12) (vedere paragrafo 4.4 “Avvertenze speciali e precauzioni di impiego”).

Folina 5 mg capsule molli contiene soia: non usare in pazienti allergici alle arachidi o alla soia.

#### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d' impiego

Il trattamento va condotto sotto controllo ematologico.

In caso di anemia perniciosa, l'acido folico non deve essere somministrato da solo o in associazione con dosi inadeguate di cianocobalamina. Infatti, pur provocando una risposta emopoietica, non svolge alcuna azione preventiva sulla degenerazione midollare subacuta presente in queste forme. Pertanto la somministrazione di acido folico deve essere subordinata ad un preciso accertamento diagnostico ematologico.

Il medicinale non deve essere utilizzato come antianemico nei soggetti portatori di neoplasie.

L'uso concomitante di acido folico con fenobarbitale, fenitoina o primidone non è raccomandato (vedere paragrafo 4.5 “interazione con altri medicinali e altre forme di interazione”).

*Folina 15 mg/2 ml soluzione iniettabile contiene:*

- **Paraidrossibenzoati:** possono causare reazioni allergiche (anche ritardate) e, eccezionalmente, broncospasmo.
- **Sodio:** questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose cioè è praticamente “senza sodio”.

*Folina 5 mg capsule molli contiene:*

- **Etile paraidrossibenzoato sodico e propile paraidrossibenzoato sodico:** possono causare reazioni allergiche (anche ritardate).
- **Sorbitolo:** i pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio non devono assumere questo medicinale.

#### 4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme d'interazione

L'acido folico ad alte dosi può ridurre l'effetto antiepilettico del fenobarbital, della fenitoina e del primidone aumentando il loro metabolismo. Di conseguenza l'uso concomitante di acido folico con fenobarbitale, fenitoina o primidone non è raccomandato (vedere paragrafo 4.4 “Avvertenze speciali e precauzioni di impiego”). Se necessario deve essere eseguito un accurato monitoraggio della concentrazione plasmatica di questi antiepilettici.

Una relazione simile ma meno marcata è attesa con altri medicinali anti-convulsivanti inclusi sodio valproato, carbamazepina e barbiturici.

Metotressato e sulfasalazina possono diminuire l'attività dell'acido folico a causa della loro attività antagonista.

La somministrazione concomitante di cloramfenicolo può determinare un antagonismo nella risposta ematopoietica all'acido folico.

Supplementi di folati migliorano gli effetti della terapia con litio.

L'anestesia con protossido di azoto può causare una carenza acuta di acido folico.

Etanolo e aspirina possono determinare un aumento dell'eliminazione di acido folico.

#### 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

##### Gravidanza

Non ci sono pericoli noti per l'uso di acido folico in gravidanza; integratori di acido folico sono spesso favorevoli.

La carenza indotta di acido folico o un anormale metabolismo del folato è legato alla comparsa di difetti alla nascita e di alcuni difetti del tubo neurale. La carenza di questa vitamina o dei suoi metaboliti può anche essere responsabile di alcuni casi di aborto spontaneo e ritardo della crescita intrauterina. Non vi sono dati di sicurezza per un impiego a dosi superiori a 4-5 mg/die; pertanto in tali situazioni la dose giornaliera non deve superare i 5 mg.

#### Allattamento

L'acido folico è escreto nel latte materno.

Nessun effetto negativo è stato osservato in neonati allattati al seno le cui madri assumevano l'acido folico.

#### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Folina non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

Gli effetti indesiderati che possono essere associati a Folina sono elencati nella seguente tabella secondo classificazione per apparati e sistemi e frequenza: comune ( $\geq 1/100$  e  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1.000$  e  $< 1/100$ ), rara ( $\geq 1/10.000$  e  $< 1/1.000$ )

##### Disturbi del sistema immunitario

Rara ( $\geq 1/10.000$  -  $< 1/1.000$ )

Reazioni allergiche, comprendenti eritema, rash, prurito, orticaria, dispnea, e reazioni anafilattiche (incluso shock).

##### Disturbi psichiatrici

Rara ( $\geq 1/10.000$  -  $< 1/1.000$ )

Disturbi del sonno, incubi

##### Patologie gastrointestinali

Rara ( $\geq 1/10.000$  -  $< 1/1.000$ )

Anoressia, nausea, distensione addominale e flatulenza

##### Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Rara ( $\geq 1/10.000$  -  $< 1/1.000$ )

Malessere, irritabilità

##### *Segnalazione delle reazioni avverse sospette*

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo [www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili](http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili).

#### **4.9 Sovradosaggio**

Non sono descritti in letteratura casi di sovradosaggio.

## **5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: farmaci antianemici: acido folico e derivati; ATC: B03BB01.

Effetti farmacodinamici: l'acido folico interviene in numerose reazioni biochimiche come trasportatore di unità monocarboniose in forma attivata. La carenza di acido folico dà luogo ad anemia macrocitica e leucopenia.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### Assorbimento

L'acido folico per via orale viene in gran parte assorbito come tale e in parte dopo riduzione e metilazione. Penetrando nei tessuti l'acido folico sposta i folati ridotti endocellulari immettendo in circolo 5-CH<sub>3</sub>-FH<sub>4</sub>. Dopo 180' dalla somministrazione di 5 mg di acido folico per via orale nell'animale e nell'uomo, i livelli sierici di acido folico risultano ancora elevati.

### Biotrasformazione

La metabolizzazione dell'acido folico è rapportata all'entità dei depositi dei folati aggiustandosi su una omeostasi di saturazione di questi.

## 5.3 Dati preclinici di sicurezza

Non è stato possibile stabilire la DL<sub>50</sub> per via orale nell'animale, data la bassissima tossicità dell'acido folico. La vitamina somministrata e.v. è risultata avere una DL<sub>50</sub> di circa 500 mg/Kg leggermente variabile a seconda della specie animale.

Per quanto riguarda la tossicità cronica, dosi inferiori a 50 mg/Kg nel coniglio e nel ratto intraperitoneo non hanno procurato effetti patologici. Le dosi sopracitate sono ampiamente superiori alle usuali dosi terapeutiche nell'uomo. L'acido folico non è tossico per l'uomo anche nella somministrazione ad alta dose e molto prolungata nel tempo come è stato dimostrato in corso di epilessia, somministrando 15 mg al giorno di acido folico per un anno.

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

*Folina 15 mg/2 ml soluzione iniettabile*

Glicina, sodio idrossido, sodio cloruro, metile paraidrossibenzoato, etile paraidrossibenzoato, propile paraidrossibenzoato, butile paraidrossibenzoato, acqua per preparazioni iniettabili.

*Folina 5 mg capsule molli*

*Contenuto della capsula:* cera d'api ; olio di semi di soia raffinato, lecitina di soia in olio di soia.

*Involucro esterno:* gelatina, glicerolo, etile paraidrossibenzoato sodico, propile paraidrossibenzoato sodico, sorbitolo, titanio diossido (E 171), eritrosina (E127), ferro ossido nero (E172) e acqua depurata.

### 6.2 Incompatibilità

L'azione della Folina è inibita da contemporaneo impiego di farmaci ad azione antifolica.

### 6.3 Periodo di validità

3 anni.

### 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

*Folina 15 mg/2 ml soluzione iniettabile*

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

*Folina 5 mg capsule molli:*

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.

### 6.5 Natura e contenuto del contenitore

*Folina 15 mg/2 ml soluzione iniettabile*

Fiale in vetro giallo tipo I F.U. Confezione contenente 5 fiale in cassetto in PVC inserito in astuccio litografato.

*Folina 5 mg capsule molli*

Blisters con alveoli in PVC, sigillati con foglio di alluminio: Confezione contenente 1 blister da 20 capsule inserito in astuccio litografato. Confezione contenente 1 blister da 28 capsule inserito in astuccio litografato. Confezione contenente 6 blisters da 10 capsule ciascuno inseriti in astuccio litografato.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

**6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Nessuna istruzione particolare.

**7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Teofarma S.r.l. – Via F.lli Cervi, 8 – 27010 Valle Salimbene (PV)

**8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Folina 15 mg/2 ml soluzione iniettabile	AIC 002309033
Folina 5 mg capsule molli, 20 capsule	AIC 002309045
Folina 5 mg capsule molli, 60 capsule	AIC 002309058
Folina 5 mg capsule molli, 28 capsule	AIC 002309060

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

04/08/1982 – 01/06/2010

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Gennaio 2017