

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ВАРФАРИН НІКОМЕД
(WARFARIN NYCOMED)

Склад:

діюча речовина: варфарин натрію;

1 таблетка містить варфарину натрію 2,5 мг;

допоміжні речовини: барвник індигодин (Е 132); лактоза, моногідрат; крохмаль кукурудзяний; повідон 30; кальцію гідрофосфат; магнію стеарат.

Лікарська форма. Таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості: світло-блакитного кольору двоопуклі таблетки з хрестоподібною рискою.

Фармакотерапевтична група.

Антитромботичні засоби. Антагоністи вітаміну К.

Код АТХ В01А А03.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Варфарин є антикоагулянтом, який блокує синтез вітамін К-залежних факторів згортання крові. Вітамін К – важливий для синтезу факторів згортання крові у печінці, а саме: фактора II, VII, IX та X. Фактори згортання крові формуються в результаті карбоксилювання їх білкових попередників, і в цьому процесі вітамін К окиснюється до 2,3-епоксиду вітаміну К. Пероральні антикоагулянти запобігають перетворенню 2,3-епоксиду вітаміну К до вітаміну К, що таким чином призводить до кумуляції 2,3-епоксиду вітаміну К. Це означає, що в наявності є менший вміст вітаміну К, що спричиняє інгібування синтезу факторів згортання крові. Концентрація цих компонентів у крові знижується, і процес згортання уповільнюється.

Початок протизгортальної дії спостерігається через 32-72 години після початку прийому препарату з розвитком максимального ефекту на 5-7 добу від початку застосування препарату.

Після припинення застосування препарату відновлення активності вітамін К-залежних факторів згортання крові відбувається протягом 4-5 днів.

S-енантіомер варфарину має у 2-5 разів більшу антикоагулянтну активність, ніж R-енантіомер варфарину.

Фармакокінетика.

Всмоктування. Препарат швидко всмоктується з травного тракту. Швидкість всмоктування залежить від індивідуальних особливостей пацієнта.

Розподіл. Зв'язування з білками плазми крові становить 97-99 %.

Метаболізм. В організмі людини варфарин міститься у вигляді рацемічної сполуки, при цьому лівообертальна форма має більшу активність, ніж правообертальна. Варфарин метаболізується в печінці, а метаболіти, що утворюються, є або неактивними, або малоактивними. R- та S-ізомери метаболізуються у печінці різними шляхами. Кожен з ізомерів перетворюється у два окремі метаболіти. Основним каталізатором метаболізму для S-енантіомера варфарину є фермент CYP2C9, а для R-енантіомера варфарину- CYP1A2 та CYP3A4. Лівообертальний ізомер варфарину (S-енантіомер) має у 2-5 разів більшу антикоагулянтну активність, ніж правообертальний ізомер (R-енантіомер), але період напіввиведення останнього більший. Пацієнти з поліморфізмом фермента CYP2C9, включаючи алелі CYP2C9*2 та CYP2C9*3, можуть мати підвищену чутливість до варфарину, збільшення антикоагулянтної дії та підвищений ризик розвитку кровотеч.

Виведення. Метаболіти варфарину виводяться з жовчю, реабсорбуються у травному тракті та виділяються із сечею. Період напіввиведення становить від 20 до 60 годин. Для R-енантіомера період напіввиведення становить від 37 до 89 годин, а для S-енантіомера – від 21 до 43 годин. З грудним молоком варфарин виділяється в неактивній формі.

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікування та профілактика тромбозів глибоких вен і емболії легеневої артерії. Вторинна профілактика інфаркту міокарда і профілактика тромбоемболічних ускладнень (інсульт або системна емболія) після інфаркту міокарда. Профілактика тромбоемболічних ускладнень у пацієнтів із фібриляцією передсердя, ураженнями серцевих клапанів або з протезованими клапанами серця. Профілактика швидкоминучих ішемічних атак та інсульту.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до компонентів препарату; клінічно встановлена кровотеча; для уникнення ризику розвитку тяжких кровотеч протягом 72 годин після великих оперативних втручань, протягом 48 годин у післяпологовому періоді, схильність до кровотеч (гемофілія, хвороба Віллібранда; тромбоцитопенія та порушення функції тромбоцитів); схильність до падінь; тяжка ниркова недостатність; тяжка печінкова недостатність, цироз печінки; нелікована або неконтрольована артеріальна гіпертензія; нещодавній геморагічний інсульт; стани, що зумовлюють внутрішньочерепний крововилив, наприклад, аневризма мозкових

артерій, аневризми аорти; операції центральної нервової системи або очні операції; шлунково-кишкові або ниркові кровотечі та їх ускладнення, дивертикульоз або злоякісні пухлини; перикардит (у тому числі ексудативний). Стан, при якому терапію не можна проводити достатньо безпечно (наприклад, психози, деменція, алкоголізм).

Протипоказано застосування препарату жінкам у першому триместрі вагітності та протягом останніх чотирьох тижнів вагітності (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Протипоказано застосування препарату пацієнтам із підвищеним ризиком розвитку кровотечі (в тому числі пацієнтам із геморагічним діатезом, варикозним розширенням вен стравоходу, аневризмами артерій, люмбальною пункцією, виразкою шлунка, тяжкими ранами (включаючи операційні), церебро-васкулярними розладами з ризиком крововиливу в мозок, бактеріальним ендокардитом і злоякісною артеріальною гіпертензією.)

Пацієнти, які отримують лікування варфарином, не повинні застосовувати препарати/препарати рослинного походження, що містять *hypericum perforatum* (звіробій звичайний), оскільки їх сумісне застосування спричинює зниження концентрації варфарину в плазмі крові, що призводить до зниження клінічного ефекту (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Варфарин має невеликий терапевтичний індекс, інші лікарські засоби можуть впливати на дію варфарину. Перед початком лікування, при зміні дозування або при закінченні курсу лікування необхідно обов'язково проконсультуватися з лікарем. Вплив інших лікарських засобів обумовлюється фармакодинамічними та/або фармакокінетичними властивостями.

Не рекомендується починати або припиняти прийом інших лікарських засобів, а також змінювати дози препаратів, які застосовуються, без консультації з лікарем.

Це також стосується безрецептурних лікарських засобів, лікарських засобів рослинного походження, харчових добавок і вітамінів. Інтервали між контролем лікування можна поступово збільшувати в процесі лікування. Однак необхідно проводити інтенсивний контроль на початку та в кінці прийому інших лікарських засобів.

Фармакокінетичні взаємодії.

Варфарин метаболізується печінковими ферментами. Інші лікарські засоби, які метаболізуються вищезазначеними ферментами, можуть пригнічувати або посилювати дію цих ферментів. Це може призвести до підвищення або зниження рівня варфарину.

Варфарин має високий відсоток зв'язування з білками. Можуть відбуватися взаємодії у зв'язку з механізмами конкуренції за зв'язування.

Значна кількість лікарських засобів вступає в дію з пероральними антикоагулянтами.

Найважливіші з них: антибіотики широкого спектра дії, саліцилати, нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ), клофібрат, барбітурати, фенітоїн, пероральні протидіабетичні препарати.

Варфарин у поєднанні з НПЗЗ значно підвищує небезпеку кровотечі. Це також стосується

інших інгібіторів агрегації тромбоцитів, таких як дипіридамо́л та вальпроєва кислота. Подібних комбінацій треба уникати.

Це також може стосуватися сполучень з вираженою інгібуючою дією на систему цитохрому P450, наприклад циметидину та хлорамфеніколу, при застосуванні яких протягом декількох днів збільшується небезпека кровотечі. У подібних випадках циметидин можна замінити ранітидином або фамотидином. При необхідності лікування хлорамфеніколом антикоагулянтну терапію треба тимчасово призупинити. Застосування діуретиків у випадку вираженої гіповолемічної дії може призвести до збільшення концентрації факторів згортання, що зменшує дію антикоагулянтів.

При необхідності застосування варфарину у поєднанні з іншими препаратами, які вказані в переліку нижче, рекомендовано проводити контроль лікування (міжнародний нормалізований індекс) (МНІ) на початку та в кінці лікування, через 2-3 тижні від початку терапії. Це стосується препаратів, які спричиняють індукцію ферментів печінки (барбітурати, фенітоїн, карбамазепін) і тим самим знижують антикоагулянтну дію варфарину. При застосуванні препаратів, які можуть збільшувати кровотечу як за рахунок зниження нормального процесу коагуляції, так і за рахунок інгібування факторів згортання, або за рахунок неповного інгібування ферментів печінки (наприклад, проносні засоби, стратегія антикоагулянтної терапії буде залежати від можливості проведення лабораторного контролю). По можливості необхідно часто проводити лабораторний контроль терапії, що дасть змогу на початку додаткового лікування коригувати дозу варфарину, наприклад зменшити або збільшити її на 5-10 %. При обмежених можливостях проведення лабораторного контролю терапії необхідно уникати призначення вказаних препаратів. Наведений нижче перелік препаратів, взаємодію з якими необхідно враховувати, є далеко не повний.

Послаблення дії варфарину відзначається при сумісному застосуванні його з барбітуратами, вітаміном К, що міститься у харчових продуктах (наприклад, капусті, авокадо, броколі та шпинаті), глутетимідом, гризеофульвіном, диклоксациліном, карбамазепіном, фенітоїном, міансерином, ретиноїдами, рифампіцином, сукралфатом, феназоном, холестаміном, бозентаном, апрепітантом, ритонавіром, азатіоприном, невірапіном, аміноглутетимідом, фенобарбіталом.

Посилення дії варфарину відзначається при його сумісному застосуванні з алопуринолом, аміодароном, анаболічними стероїдами (тестостероном та іншими алкільованими у положенні С-17 стероїдами), ацетилсаліциловою кислотою, парацетамолом, НПЗЗ, гепарином, глюкагоном, даназолом, діазоксидом, дизапірамідом, дисульфірамом, ізоніазидом, кетоконазолом, клофібратом, левамизолом, метронідазолом, міконазолом, налідиксовою кислотою, флутамідом, омепразолом, інгібіторами зворотного захоплення серотоніну (флуоксетином, флувоксаміном, пароксетином, сертраліном), прогуанілом, протидіабетичними засобами – похідними сульфонілсечовини (глібенкламідом), сульфаніламідом, тамоксифеном, тироксином, хініном, хінідином, протигрибковими препаратами (флуконазолом, ітраконазолом, кетоконазолом, вориконазолом), протизапальними препаратами (преднізолоном, преднізолом), фторурацилом, капецитабіном, іматинібом, іфосфамідом, хінолами, хлоралгідратом, хлорамфеніколом, цефалоспоринами, циметидином, еритроміцином, етакриновою кислотою, антибіотиками групи пеніциліну (клоксациліном, амоксициліном), макролідами (кларитроміцином, азитроміцином), сульфаметоксазолом, клопідогрелем, ептіфібатидом, тирофібаном, абциксимабом, ліпідомодифікуючими засобами (симвастатином, розувастатином, флувастатином, гемфіброзілом), пропафеноном, етакриновою кислотою, хінолонами (ципрофлоксацином, норфлоксацином), лефлуномідом, фенілбутазоном, трамадолом, антиепілептичними препаратами (фосфенітоїном, фенітоїном) та дисульфірамом, глюкозаміном, орлістатом. Етанол може посилювати дію варфарину.

У пацієнтів, які приймали глюкозамін та антагоніст вітаміну К перорально, було зареєстровано підвищення МНІ. Тому пацієнти, які отримують антагоніст вітаміну К перорально, повинні бути під ретельним наглядом на початку терапії глюкозаміном або після її припинення.

Препарати деяких лікарських рослин також можуть як посилювати ефект варфарину (наприклад, гінкго білоба, часник, дягель лікарський, папайя, шавлія, журавлина), так і знижувати (наприклад, женьшень, звіробій).

Посилювати дію варфарину може також хінін, наявний у тонізуючих напоях.

Їжа, яка містить велику кількість вітаміну К (наприклад, зелені овочі), послаблює дію варфарину. У зв'язку з тим, що хімічна структура коензиму Q10 та вітаміну K₂ подібна, їх сумісне застосування може спричинити збільшення або зниження дії варфарину.

При сумісному застосуванні варфарину з препаратами ацетилсаліцилової кислоти показник МНІ повинен перебувати у межах 2,0-2,5.

При сумісному застосуванні з антитромботичними чи гемостатичними засобами можуть посилюватися фармакологічні ефекти варфарину, що підвищує ризик виникнення кровотеч. Стрептокіназа та альтеплаза протипоказані пацієнтам, які приймають варфарин. При застосуванні варфарину слід уникати прийому інгібіторів тромбіну, нефракціонованих гепаринів та їх похідних, гепаринів з низькою молекулярною масою, фондапарину, ривароксабану, антагоністів рецепторів глікопротеїну IIb/IIIa, простагліну, інгібіторів зворотного захоплення серотоніну, ерлотинібу, метилфенідату, пероральних контрацептивів. Якщо це неможливо, ці лікарські засоби слід призначати з обережністю під посиленням клінічним і лабораторним контролем. Зловживання алкоголю може сповільнити метаболізм варфарину та підвищити МНІ.

Хронічне вживання алкоголю може прискорити метаболізм варфарину. Лактулоза може потенціювати ефект варфарину при довготривалому застосуванні.

У разі потреби тимчасового знеболювання пацієнтам, які отримують варфарин, рекомендується призначати парацетамол або опіати.

Особливості застосування.

Кальціфілаксія - рідкісний синдромом кальцифікації судинної стінки з некрозом шкіри, що асоціюється з високою кількістю летальних випадків. Цей стан спостерігається переважно у пацієнтів з термінальною стадією захворювання нирок, які перебувають на діалізі, або у пацієнтів із наявними факторами ризику, такими як недостатність протеїну С та S, гіперфосфатемія, гіперкальціємія або гіпоальбумінемія. Зафіксовано також рідкісні випадки розвитку кальціфілаксії у пацієнтів, які застосовують варфарин, без порушень функції нирок. У разі діагностування кальціфілаксії необхідно розпочати належне лікування та розглянути питання про припинення застосування варфарину.

Після оцінки переваги профілактики тромбоемболічних ускладнень над ризиком розвитку кровотечі важливою умовою терапії варфарином є обов'язкове дотримання призначеної дози препарату. Пацієнти, які страждають на алкоголізм, а також пацієнти з деменцією можуть бути не здатними дотримуватися необхідного режиму прийому варфарину.

На початку лікування варфарином, після закінчення лікування або при зміні курсу лікування при застосуванні інших лікарських засобів необхідно проводити інтенсивний контроль стану пацієнта, оскільки інші лікарські засоби можуть змінити ефект від прийому варфарину.

Різні фактори можуть впливати на антикоагулянтні властивості варфарину. До них належать гості захворювання, гіпер-/гіпотиреоз, блювання, діарея, серцева недостатність, алкоголізм із супутнім ураженням печінки, сумісне застосування інших лікарських засобів. Суттєві зміни у дієті (наприклад, перехід на вегетаріанську їжу) можуть вплинути на засвоєння вітаміну К і, таким чином, на дію варфарину на організм. При таких змінах необхідно проводити більш ретельний контроль за станом пацієнта.

Лікарі та пацієнти мають бути проінформовані про ризик розвитку кровотечі, особливо з боку травного тракту, що збільшується при одночасному застосуванні варфарину з ацетилсаліциловою кислотою та НПЗЗ.

Необхідна особлива обережність та ретельний моніторинг рівня МНІ при призначенні варфарину пацієнтам, у яких існує ризик виникнення серйозних кровотеч. Найімовірнішими факторами ризику виникнення кровотеч є високий рівень антикоагуляції ($A > 4$); вік від 65 років; нестабільний МНІ; нещодавно перенесені шлунково-кишкова кровотеча, ішемічний інсульт, бактеріальний ендокардит; пептична виразка шлунка; цереброваскулярні захворювання; серйозні хвороби серця; анемія; травма; ниркова недостатність; супутній прийом інших лікарських засобів. Усім пацієнтам, які приймають варфарин, необхідно обов'язково регулярно вимірювати МНІ. Пацієнти з підвищеним ризиком виникнення кровотеч потребують частішого вимірювання МНІ, ретельнішого підбору дози для досягнення бажаного МНІ і коротшої тривалості терапії. Якщо МНІ високий, знижують дозу або припиняють застосування варфарину. Іноді необхідна реверсна терапія антикоагулянтами. МНІ необхідно вимірювати протягом 2-3 днів, щоб упевнитись у його зниженні. Інші антитромбоцитарні лікарські засоби слід застосовувати з особливою обережністю через підвищений ризик виникнення кровотечі.

У пацієнтів зі зміненою цілісністю ниркових клубочків або із захворюванням нирок в анамнезі може виникнути гостре ураження нирок, можливо, у зв'язку з епізодами надмірної антикоагулянтної дії та гематурією. Повідомлялося про декілька таких випадків у пацієнтів, які не мали захворювання нирок в анамнезі. Пацієнтам із супратерапевтичним міжнародним нормалізованим індексом (МНІ) та гематурією (включаючи мікроскопічну) рекомендується ретельний моніторинг, включаючи оцінку функції нирок.

Антикоагулянтна терапія після щойно перенесеного ішемічного інсульту підвищує ризик вторинного крововиливу у мозок. Виправданою є перерва у лікуванні після ішемічного інсульту і в пацієнтів із довготривалою терапією варфарином з фібриляцією передсердь, враховуючи низький ризик ранньої рецидивної емболії. Лікування варфарином слід розпочати заново через 2-14 днів після ішемічного інсульту, залежно від розміру інфаркту та артеріального тиску. У пацієнтів з емболічними інсультами застосування варфарину слід припинити на 14 днів.

Необхідна обов'язкова консультація лікаря та спостереження при плануванні хірургічних втручань. Слід врахувати, що застосування варфарину потрібно припинити за кілька днів до проведення планових хірургічних процедур. Необхідно проводити ретельний моніторинг та регулювання рівня МНІ, як мінімальні заходи безпеки, до проведення

оперативних втручань (у тому числі стоматологічна хірургія). Хірургічні операції можливі у випадках з МНІ < 2,5, якщо немає ризику виникнення серйозної кровотечі. Перед хірургічними операціями, якщо існує ризик серйозної кровотечі, прийом варфарину необхідно припинити за 3 дні до операції. При необхідності продовження антикоагулянтної терапії, наприклад при тромбоемболії, що загрожує життю, МНІ необхідно знизити до < 2,5 і розпочати терапію гепарином. Якщо операція необхідна і прийом варфарину неможливо припинити за 3 дні до операції, відміну антикоагулянтної терапії слід проводити за допомогою низьких доз вітаміну К. Відновлення прийому варфарину залежить від ризику виникнення післяопераційної кровотечі.

У пацієнтів зі спадковою недостатністю антитромботичного протеїну С на початку терапії варфарином існує ризик розвитку некрозу шкіри. У таких пацієнтів терапію необхідно розпочинати без навантажувальної дози варфарину, навіть якщо пацієнту вводять гепарин. Пацієнтам зі спадковою недостатністю антитромботичного протеїну S також рекомендується розпочинати терапію варфарином повільно.

У період лікування необхідно утримуватись від застосування етанолу (ризик розвитку гіпопротромбінемії і кровотеч).

Лікування пацієнтів літнього віку необхідно проводити з особливою обережністю у зв'язку зі зниженим метаболізмом у печінці та зниженим синтезом факторів згортання крові. Унаслідок цього може легко виникнути надмірний ефект варфарину. Необхідно також упевнитись у здатності пацієнта дотримуватись суворих правил при прийомі препарату.

Гіпертиреоз, гарячка і декомпенсована серцева недостатність можуть підсилювати ефект варфарину. При гіпотиреозі ефект варфарину може бути знижений. У пацієнтів з помірною печінковою недостатністю ефект варфарину посилюється. У разі ниркової недостатності або нефротичного синдрому підвищується рівень вільної фракції варфарину у плазмі крові, яка залежно від супутніх захворювань може призводити до посилення або до зниження ефекту варфарину. Необхідно частіше здійснювати моніторинг рівня МНІ у пацієнтів з підвищеним ризиком розвитку гіперкоагуляції, наприклад у пацієнтів з тяжкою артеріальною гіпертензією, захворюванням печінки або нирок.

Такі фактори, як втрата маси тіла, гостре захворювання, припинення паління можуть посилювати ефект варфарину і потребувати зміни дози варфарину у бік зменшення. Призвести до зменшення ефекту варфарину та потребувати збільшення дози можуть збільшення маси тіла, діарея, блювання.

Пацієнти з мутацією гена, який кодує фермент CYP2C9, мають триваліший період напіввиведення варфарину. Такі пацієнти потребують нижчих доз препарату, оскільки при прийомі звичайних терапевтичних доз підвищується ризик кровотеч.

Пацієнти з мутаціями гена VKORC1 мають підвищену чутливість до варфарину, тому таким пацієнтам слід застосовувати підтримуючу дозу препарату (див. розділ «Побічні реакції»).

Препарат містить лактозу, тому його не слід застосовувати пацієнтам зі спадковою непереносимістю галактози, дефіцитом ферменту лактази, порушенням всмоктування глюкози/галактози.

Повідомлялося про випадки синдрому Стівенса – Джонсона та токсичного епідермального

некролізу у пацієнтів, які приймали лікарські засоби, що містять варфарин. Пацієнтів слід поінформувати про ознаки та симптоми цих шкірних реакцій. У разі появи симптомів застосування препарату слід негайно припинити, а пацієнту слід забезпечити відповідне лікування та проводити ретельний контроль за його станом.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність. При застосуванні препарату під час вагітності варфарин може призвести до вроджених дефектів і загибелі плоду. Жінки репродуктивного віку повинні застосовувати ефективні методи контрацепції під час лікування.

Варфарин швидко проникає через плаценту. Застосування варфарину під час вагітності може призвести до виникнення фетального варфаринового синдрому. Прийом варфарину у вагітних жінок може спричинити варфаринову ембріопатію (назальну гіпоплазію (сідлоподібний ніс та інші хрящові деформації) і хондродисплазію), якщо варфарин приймають у період органогенезу (з 6-го по 12-й тиждень), і навіть після цього він може бути причиною порушень у розвитку центральної нервової системи. Дані порушення характеризуються смугастістю хряща на рентгенівських знімках (зокрема на хребті та довгих трубчастих кістках), маленькими пальцями та руками, атрофією зорового нерва, мікроцефалією, олігофренією та затримкою росту, катарактою, що може призвести до повної або часткової сліпоти. Також може настати загибель плода.

Варфарин може спричинити уроджені вади розвитку та геморагії плода, особливо у кінці вагітності і під час пологів. Варфаринова ембріопатія зустрічається у 4-6 % випадків, якщо варфарин застосовувати у період вагітності, і вірогідність її виникнення підвищується при прийомі добової дози понад 5 мг. Тому, варфарин протипоказаний у першому триместрі та протягом останніх чотирьох тижнів вагітності (див. розділ «Протипоказання»). Небезпеку прийому варфарину для плода слід ретельно оцінювати щодо ризику для матері у разі незастосування варфарину. Антитромботичну терапію у період вагітності слід проводити індивідуально під ретельним наглядом лікаря.

Період годування груддю. Варфарин можна застосовувати у період годування груддю. Варфарин виділяється у грудне молоко, але якщо препарат приймають у терапевтичних дозах, то не очікується появи небажаних реакцій у новонародженого.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами. Не виявлено. Препарат не має жодного впливу або має незначний вплив на здатність керувати автомобілем та іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Цільовий рівень МНІ (міжнародний нормалізований індекс) для пероральної антикоагулянтної терапії.

Профілактика тромбоемболічних ускладнень у пацієнтів з протезованими клапанами серця: МНІ 2,5-3,5.

Інші показання: МНІ 2-3.

Дорослі: пацієнтам з нормальною масою тіла і спонтанним МНІ нижче 1,2 необхідно призначати 10 мг варфарину протягом трьох послідовних днів. Потім дозу розраховують відповідно до таблиці 1, заснованої на вимірюванні МНІ на 4-й.

У амбулаторних хворих і в пацієнтів зі спадковою недостатністю протейну С або S рекомендована початкова доза становить 5 мг варфарину протягом трьох послідовних днів. Потім дозу розраховують відповідно до таблиці 1, заснованої на вимірюванні МНІ на 4-й день.

У пацієнтів зі спадковою недостатністю антитромботичного протейну С на початку терапії варфарином існує ризик розвитку некрозу шкіри. У таких пацієнтів застосування препарату необхідно розпочинати без навантажувальної дози варфарину, навіть якщо пацієнту вводять гепарин.

У випадку розвитку некрозу шкіри слід припинити застосування варфарину.

Для пацієнтів літнього віку, пацієнтів з невеликою масою тіла, зі спонтанним МНІ вище 1,2 або тих, які мають супутні захворювання чи одержують будь-які лікарські препарати, що впливають на ефективність антикоагулянтної терапії, рекомендована початкова доза становить 5 мг варфарину протягом двох наступних днів. Потім дозу розраховують відповідно до таблиці 1, заснованої на вимірюванні МНІ на 3-й день.

Таблиця 1.

День	МНІ	Доза варфарину, мг/день
1	–	10 (5)
2	–	10 (5)
3	< 2 від 2 до 2,4 від 2,5 до 2,9 від 3 до 3,4 від 3,5 до 4 > 4	10 (5) 5 3 2,5 1,5 Пропустити один день
4-6	< 1,4 від 1,4 до 1,9 від 2 до 2,4 від 2,5 до 2,9 від 3 до 3,9 від 4 до 4,5 > 4,5	10 7,5 5 4,5 3 Пропустити один день, потім 1,5 Пропустити два дні, потім 1,5
7	Від 1,1 до 1,4 від 1,5 до 1,9 від 2 до 3 від 3,1 до 4,5 > 4,5	<i>Тижнева доза варфарину:</i> Підвищується на 20 % Підвищується на 10 % Доза зберігається Знижується на 10 % Пропустити, поки МНІ не стане < 4,5, потім продовжувати лікування дозою, зменшеною на 20 %

Вимірювання МНІ проводиться щодня, поки не буде досягнутий стабільний цільовий рівень, який зазвичай встановлюється на 5-6-й день лікування. Потім вимірювання МНІ необхідно проводити щотижня, досягаючи 4-тижневого інтервалу. У разі великих відхилень у рівні МНІ

або у пацієнтів із захворюваннями печінки, або із захворюваннями, що впливають на всмоктування вітаміну К, інтервали вимірювань можуть бути менше 4 тижнів. Призначення нових лікарських засобів або відміна тих, що раніше застосовувалися, вимагає проведення додаткових вимірювань МНІ. При тривалій терапії корегування проводиться до тижневої дози варфарину (див. таблицю 1). Якщо доза вимагає корекції, то наступне вимірювання МНІ слід проводити через 1 або 2 тижні після корекції. Після цього вимірювання тривають до досягнення 4-тижневих інтервалів.

Діти: терапія антикоагулянтами у дітей проводиться під наглядом педіатрів. Дози підбираються відповідно до таблиці 2.

Таблиця 2.

День 1, якщо спонтанний МНІ від 1 до 1,3	Початкова доза: 0,2 мг/кг маси тіла 0,1 мг/кг маси тіла при порушенні функції печінки
Дні з 2 по 4, якщо значення МНІ: від 1,1 до 1,3 від 1,4 до 1,9 від 2 до 3 від 3,1 до 3,5 > 3,5	Підтримуюча доза: повторити початкову дозу 50 % від початкової дози 50 % від початкової дози 25 % від початкової дози Припинити введення препарату до досягнення МНІ < 3,5, потім відновити лікування дозою, що становить 50 % від попередньої дози
Підтримуюче лікування, якщо значення МНІ: від 1,1 до 1,4 від 1,5 до 1,9 від 2 до 3 від 3,1 до 3,5 > 3,5	Дії Підвищити тижневу дозу на 20 % Підвищити тижневу дозу на 10 % Без змін Знизити тижневу дозу на 10 % Припинити введення препарату до досягнення МНІ < 3,5, потім відновити лікування дозою, на 20 % меншою за попередню

Планові операції: пре-, пере- і постоперативна антикоагулянтна терапія проводиться так, як зазначено нижче.

Визначити МНІ за тиждень до призначеної операції.

Припинити прийом варфарину за 1-5 днів до операції. У разі високого ризику тромбозу пацієнтові для профілактики підшкірно необхідно вводити низькомолекулярний гепарин.

Тривалість паузи у прийомі варфарину залежить від МНІ. Прийом варфарину припинити:

- за 5 днів до операції, якщо МНІ > 4;
- за 3 дні до операції, якщо МНІ = від 3 до 4;
- за 2 дні до операції, якщо МНІ = від 2 до 3.

Визначити МНІ увечері перед операцією і ввести 0,5-1 мг вітаміну К₁ перорально або внутрішньовенно, якщо МНІ > 1,8.

Врахувати необхідність інфузії нефракціонованого гепарину або профілактичного введення низькомолекулярного гепарину у день операції.

Продовжити підшкірне введення низькомолекулярного гепарину протягом 5-7 днів після операції із супутнім відновленим прийому варфарину.

Продовжити прийом варфарину зі звичайної підтримуючої дози того ж дня увечері після невеликих операцій і в день, коли пацієнт починає отримувати ентеральне харчування після великих операцій.

Діти.

Терапія антикоагулянтами у дітей проводиться під наглядом педіатрів.

Передозування.

Підвищений рівень МНІ є основним показником передозування варфарину, внаслідок чого збільшується ризик виникнення кровотеч. Підвищення рівня МНІ корелюється з періодом напіврозпаду фактору згортання крові VII. Підвищений рівень МНІ проявляється протягом 24 годин і досягає максимального значення протягом 36-72 годин після прийому препарату.

Клінічні прояви настають через декілька днів або тижнів після прийому препарату і характеризуються носовими кровотечами, кровоточивістю ясен, блідістю, гематомами навколо суглобів і сідниць, наявністю крові у сечі та калі. Іншими симптомами можуть бути біль у спині, кровоточивість губ, кровоточивість слизових оболонок, біль у животі, блювання і петехія. У подальшому може виникати центральний параліч внаслідок кровотеч, рясні кровотечі і летальний наслідок.

Лікування. Симптоматична та підтримуюча терапія. Активоване вугілля можна застосовувати протягом 1 години після прийому препарату. У випадку серйозних кровотеч призначають вітамін К внутрішньовенно, переливання концентрату факторів згортання, свіжозамороженої плазми або крові. Оскільки період напіввиведення варфарину становить 20-60 годин, необхідно спостерігати за пацієнтом протягом тривалого часу.

При гострому передозуванні не рекомендується спорожнення шлунка через небезпеку кровотечі. Для запобігання всмоктуванню доцільно призначити активоване вугілля.

При терапії передозування вжити таких заходів:

при відсутності клінічно значущої кровотечі:

- *рівень МНІ < 5:* рекомендації: пропустити наступну дозу варфарину і відновити терапію нижчою дозою при досягненні цільового рівня МНІ;

- *рівень МНІ 5-9:* рекомендації: пропустити 1-2 дози варфарину і відновити терапію нижчою дозою при досягненні цільового рівня МНІ або пропустити 1 дозу варфарину і призначити вітамін К₁ 2,5 мг перорально;

- *рівень МНІ > 9*: рекомендації: припинити прийом варфарину, призначити вітамін К₁ від 3 до 5 мг перорально.

Показана швидка відміна (перед операцією):

- *рівень МНІ 5-9* і операція планова. Рекомендації: припинити прийом варфарину і призначити вітамін К₁ від 2 до 4 мг перорально. Приблизно за 24 години перед операцією можна дати додаткову дозу від 1 до 2 мг перорально.

Показана дуже швидка відміна:

- *сильна кровотеча або сильне передозування (наприклад, МНІ > 20)*. Рекомендації: призначити вітамін К у дозі 10 мг шляхом повільної внутрішньовенної інфузії. Також залежно від терміновості ситуації показані свіжозаморожена плазма або концентрат протромбінового комплексу. У разі необхідності можна повторювати введення вітаміну К₁ кожні 12 годин.

Побічні реакції.

Найчастішими проявами побічної дії варфарину є крововиливи та кровотечі, що можуть виникати з будь-якого органа, оскільки бажаним терапевтичним ефектом є антикоагулянтна дія (наприклад, кровотеча з носа, кровохаркання, гематурія, кровотеча ясен, поява синців, вагінальні кровотечі, крововилив у кон'юнктиву ока, ректальні, шлунково-кишкові кровотечі, внутрішньомозковий крововилив, тривалі та рясні кровотечі після оперативних втручань та після травм). Кровотечі можуть мати серйозний характер та призвести до госпіталізації, переливання крові пацієнтам, які знаходились на тривалому антикоагуляційному лікуванні, та летального наслідку.

На ризик розвитку кровотеч при лікуванні варфарином впливають такі фактори: літній вік, висока інтенсивність супутньої антикоагулянтної терапії, наявність в анамнезі інсультів та шлунково-кишкових кровотеч, коморбідні розлади, фібриляція передсердь. Пацієнти з поліморфізмом генів CYP2C9 та VKORC1 мають підвищений ризик надмірної антикоагуляції та кровотечі.

Рівень гемоглобіну та МНІ необхідно ретельно контролювати.

Небажані ефекти за частотою виникнення класифіковані за такими категоріями: дуже часто (> 1/10), часто (> 1/100 і < 1/10), нечасто (> 1/1000 і < 1/100), рідко (> 1/10000 і < 1/1000), дуже рідко (< 1/10000), невідомо (неможливо визначити з наявних даних).

З боку крові та лімфатичної системи: дуже часто – кровотечі з різних органів; часто – підвищена чутливість до варфарину після тривалого лікування; нечасто – анемія; рідко – еозинофілія.

З боку травного тракту: нечасто – блювання, нудота, діарея; дуже рідко – мелена; невідомо – абдомінальний біль (вторинний до кровотечі) та гематемезис.

З боку гепатобіліарної системи: рідко – підвищення рівня печінкових ферментів, жовтяниця.

З боку шкіри і підшкірних тканин: рідко – екзема, васкуліт, некроз шкіри, алопеція,

висипання, кропив'янка, свербіж; невідомо – кальцифілаксія, еритематозні набряклі ділянки шкіри з розвитком екхімозу, синдром Стівенса – Джонсона, токсичний епідермальний некроліз.

З боку сечостатевої системи: рідко – нефрит, уролітіаз, тубулярний некроз; невідомо – **антикоагулянтна нефропатія (див. розділ «Особливості застосування»)**.

З боку серцево-судинної системи: дуже часто – кровотечі з різних органів; рідко – синдром пурпурових пальців; дуже рідко – емболія холестеринном.

З боку імунної системи: часто – реакції гіперчутливості.

Загальні порушення та місцева реакція: невідомо – пірексія.

У постмаркетинговому періоді внаслідок застосування варфарину спостерігались такі побічні реакції: зниження гематокриту; гарячка; кальцифікація трахеї; холестатичний гепатит, панкреатит; пріапізм; алергічні реакції; пурпура; черепно-мозкова кровотеча, субдуральна гематома; гемоторакс, кровотеча з прямої кишки, блювання кров'ю, мелена. Найчастіший фактор ризику для виникнення внутрішньочерепного крововиливу – це нелікована або неконтрольована артеріальна гіпертензія. Вірогідність кровотечі підвищується, якщо МНІ значно вища за цільовий рівень. Якщо кровотеча почалася при МНІ, що знаходиться у межах цільового рівня, це означає існування інших супутніх умов, які повинні бути досліджені.

Синдром пурпурових пальців – рідкісне ускладнення при прийомі варфарину. Це характерно для пацієнтів-чоловіків з атеросклеротичними захворюваннями. Припускають, що варфарин викликає геморагії атероматозних бляшок, які призводять до мікроемболії. Зустрічаються симетричні пурпурні ураження шкіри пальців і нижньої поверхні стопи, які супроводжуються пекучим болем. Прийом варфарину необхідно припинити, і ураження шкіри поступово зникнуть.

Еритематозний набряк шкіри, що призводить до екхімозу, інфаркту та некрозу шкіри. Некроз зазвичай починається з припухлості шкіри нижніх кінцівок або сідниць, що потемніли, але може з'являтися і в інших місцях. Пізніше такі ураження стають некротичними. 90 % пацієнтів з такими ураженнями – жінки. Ураження спостерігаються з 3-го по 10-й день прийому, етіологія припускає недостатність антитромботичного протеїну С або В. Природжена недостатність цих протеїнів може бути причиною ускладнень. Тому прийом варфарину необхідно починати у малих початкових дозах, одночасно із введенням гепарину. Якщо виникає ускладнення, то прийом варфарину слід припинити і продовжити введення гепарину до загоєння або рубцювання уражень.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їхнім законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: <https://aisf.dec.gov.ua>.

Термін придатності. 5 років.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 25 °С.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 100 таблеток у флаконі. По 1 флакону в картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Оріфарм Мануфекчурінг Польща Сп. з о.о., Польща/Orifarm Manufacturing Poland Sp. z o.o., Poland.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

вул. Ловицького Князівства 12, 99-420 Лишковіце, Польща/12, Ksiestwa Lowickiego Str.,
99-420 Lyszkowice, Poland.