

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ВАРФАРЕКС® (VARFAREX)

Склад:

діюча речовина: warfarin;

1 таблетка містить 3 мг або 5 мг натрію варфаринату (у вигляді натрію варфаринату клатрату);

допоміжні речовини: лактоза, моногідрат; целюлоза мікрокристалічна; кросповідон; магнію стеарат; індигокармін (E 132) (для таблеток 3 мг) та пунцовий 4R (E 124) (для таблеток 5 мг).

Лікарська форма. Таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості:

таблетки 3 мг – круглі плоскоциліндричні таблетки блакитного кольору з більш темними краплями, з фаскою та рискою з одного боку;

таблетки 5 мг – круглі плоскоциліндричні таблетки рожевого кольору з більш темними краплями, з фаскою та рискою на чотири частини з одного боку.

Фармакотерапевтична група. Антитромботичні засоби. Антагоністи вітаміну К.

Код АТХ В01А А03.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Варфарин належить до групи антикоагулянтів – похідних кумарину. Препарати цієї групи гальмують утворення у печінці відновленої форми вітаміну К, необхідного для заключного етапу синтезу цілого ряду факторів, що беруть участь у регуляції процесу згортання крові: протромбіну (II фактор), проконвертину (VII фактор), антигемофілічного глобуліну В (IX фактор), фактора Стюарта-Пауера (X фактор), а також протеїнів С та S, що призводить до подовження часу згортання крові. Варфарин не чинить прямої дії на вже сформовані фактори згортання у системному кровотоці, тому від моменту прийому препарату внутрішньо до розвитку ефекту проходить 8-12 годин. Максимальна ефективність препарату настає на 2-7-й

день (протягом цього часу фактори згортання, які вже циркулюють у крові, виводяться з організму). Після одноразового прийому тривалість дії становить 5 діб. Із ізомерів варфарину S-варфарин приблизно у 5 разів сильніше, ніж R-варфарин.

Фармакокінетика.

Біодоступність варфарину, що застосовується перорально, становить не менше 90 %, та максимальний рівень у плазмі досягається протягом 1,2 години. Одночасний прийом їжі уповільнює абсорбцію, але не зменшує її через наявність ентерогепатичної циркуляції. Існує відома ентерогепатична рециркуляція. Варфарин значною мірою зв'язується з білками плазми, доля його вільної фракції коливається від 0,5 % до 3 %. Об'єм розподілу – приблизно 0,14 л/кг. Варфарин проходить через плацентарний бар'єр, виводиться з молоком у мізерних кількостях. Варфарин метаболізується у печінці. За допомогою ензимів CYP2C9 (S-варфарин) та CYP1A2 та CYP3A (R-варфарин) він перетворюється у неактивні метаболіти, які виводяться із сечовиною. Напівперіод виведення S-варфарину становить 18-35 годин, R-варфарину – 20-70 годин.

Клінічні характеристики.

Показання.

- Профілактика та лікування тромбозу глибоких вен та 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, ураженням серцевих клапанів або з протезованими клапанами серця;
- профілактика швидкоминучих ішемічних атак та інсульту.

Протипоказання.

- Підвищена чутливість до варфарину та/або до будь-якої допоміжної речовини препарату;
- клінічно встановлена кровотеча;
- схильність до кровотеч (хвороба Віллебранда, гемофілія, тромбоцитопенія та порушення функцій тромбоцитів);
- для уникнення ризику розвитку тяжких кровотеч протягом 72 годин після обширних оперативних втручань, протягом 48 годин у післяпологовому періоді;
- тяжка ниркова і печінкова недостатність або цироз печінки;
- нелікована або неконтрольована артеріальна гіпертензія;
- нещодавня інтракраніальна кровотеча; стани, що спричиняють інтракраніальну кровотечу, наприклад аневризми мозкових артерій, аневризми аорти;
- схильність до непритомності (падіння);

- операції на центральній нервовій системі або на очах;
- шлунково-кишкові або ниркові кровотечі та їх ускладнення;
- дивертикульоз;
- злоякісні пухлини;
- варикозне розширення вен стравоходу;
- інфекційний ендокардит, перикардит або ексудативний перикардит;
- стан, при якому терапію не можна проводити достатньо безпечно (наприклад, деменція, психози, алкоголізм);
- люмбальна пункція.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Варфарин взаємодіє з багатьма іншими препаратами.

Фібринолітики, такі як стрептокіназа та альтеплаза, протипоказані пацієнтам, які застосовують варфарин.

Необхідно уникати одночасного застосування варфарину або застосовувати з обережністю під ретельним клінічним та лабораторним контролем з інгібіторами тромбіну, нефракційними гепаринами та їх похідними, гепарином з низькомолекулярною масою, фондапарином, ривароксабаном, антагоністами рецепторів глікопротеїну IIb/IIIa, простацикліном, інгібіторами зворотного захоплення серотоніну.

Деякі препарати, наприклад холестирамін, можуть впливати на абсорбцію або ентерогепатичну рециркуляцію варфарину. Може бути збільшений (наприклад, протиепілептичні та протитуберкульозні засоби) або зменшений (наприклад, аміодарон або метронідазол) метаболізм варфарину в печінці. Може збільшитися вільна фракція варфарину у крові та, при відсутності печінкової недостатності, метаболізм та виведення варфарину посилюються, спричиняючи зниження ефекту. Препарати, що впливають на тромбоцити та первинний гемостаз (ацетилсаліцилова кислота, клопідогрель, тиклопідин, дипіридамо́л та більшість нестероїдних протизапальних засобів, але не коксиби), можуть спричинити фармакодинамічну взаємодію та схильність пацієнта до тяжких кровотеч. Пеніциліни у великих дозах спричиняють схожий вплив на первинний гемостаз.

Анаболічні стероїди, азапропазон, еритроміцин та інші цефалоспорини зменшують вітамін К-залежний синтез фактора згортання та потенціюють ефект варфарину. Надмірна кількість вітаміну К у їжі зменшує ефект варфарину. Послаблене всмоктування вітаміну К, наприклад у випадку діареї, може посилити ефект варфарину. Пацієнти, у яких в їжі недостатньо вітаміну К, залежать від вітаміну К₂, що виробляється кишковими бактеріями. У таких пацієнтів різні антибіотики можуть зменшити синтез вітаміну К₂, спричиняючи збільшений ефект варфарину.

Надмірне вживання алкоголю на тлі печінкової недостатності потенціює ефект варфарину. Хінін, що міститься у воді «Тонік», також може спричинити посилення ефекту варфарину.

При необхідності послаблення болю під час застосування варфарину рекомендується парацетамол або опіати.

Варфарин може посилити ефект пероральних протидіабетичних засобів, що є похідними сульфонілсечовини.

При застосуванні варфарину слід уникати прийому ерлотинібу, метилфенідату, пероральних контрацептивів.

Антикоагуляційний ефект варфарину посилюють: ацетилсаліцилова кислота, алопуринол, аміодарон, амоксицилін, аргатробан, азапропазон, азитроміцин, беафібрат, бікалутамід, цефалексин, цефамандол, цефименоксим, цефметазол, цефоперазон, цефуроксим, целекоксиб, циклофосамід, циметидин, цiproфлксацин, даназол, декстропропксифен, (декстро)тироксин, дифлунізал, дигоксин, дисульфірам, диклофенак (ризик кровотеч підвищується, також при застосуванні диклофенаку внутрішньовенно), доксицилін, ентакапон, еритроміцин, езомепразол, етодолак, етопозид, еторикоксид, фенілбутазон, фенофібрат, фепразон, флуконазол, фторурацил, флурбіпрофен, флутамід, флувастатин, флувоксамін, гатифлоксацин, гемфіброзил, грепафлоксацин, протигрипозна вакцина, хінідин, хінін, хлорамфенікол, хлоралгідрат, ібупрофен, іфосфамід, індометацин, альфа- та бета-інтерферони, ітраконазол, ізоніазид, карбоксіурин, кетоконазол, кетопрофен, кеторолак, кларитроміцин, клофібрат, кодеїн, латамоксеф, лефлуномід, лепірудин, левофлоксацин, ловастатин, мефенамова кислота, мелоксикам, метилфенідат, метолазон, метотрексат, метронідазол, міконазол (також гель для застосування у порожнині рота), міртазапін, моксифлоксацин, налідиксинова кислота, напроксен, неоміцин, норфлоксацин, офлоксацин, омепразол, оксифенбутазон, парацетамол (дія проявляється через 1-2 тижні безперервного застосування), перекоксид, піроксикам, прогуніл, пропafenон, пропранолол, ритонавір, рофекоксид, рокситроміцин, росувастатин, селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну, симвастатин, сульфазеназол, сульфазуразол, сульфаметизол, сульфаметоксазол-триметоприм, сульфінпіразон, сульфофенур, суліндак, (анаболічні та андрогенні) стероїдні гормони, тамоксифен, тегафур, тетрациклін, тієнілінова кислота, толметин, тореміфен, трамадол, трастузумаб, троглітазон, валдекоксид, вальпроєва кислота, венлафаксин, вітамін А, вітамін Е, зафірлукаст. Лактулоза може потенціювати ефект варфарину при довготривалому застосуванні.

Антикоагуляційний ефект варфарину зменшують: ацитретин, аміноглютетимід, азатіоприн, барбітурати, циклоспорин, диклоксацилін, дизопірамід, фенобарбітал, фенітоїн, гризеофульвін, хлордіазепоксид, хлорталідон, карбамазепін, клоксацилін, меркаптопурин, месалазин, мітотан, нафцилін, примідон, рифампіцин, спіронолактон, сукралфат, тразодон, вітамін С.

Антикоагуляційний ефект варфарину посилюють або зменшують: атазанавір, естрогени, фосампренавір, холестерирамін, кортикостероїди (великі дози кортикостероїдів збільшують антикоагуляційний ефект), невирапін, прогестерон, трициклічні антидепресанти, сульфанілауринові препарати (кумарини, можливо, збільшують його гіпоглікемічну дію).

Препарати рослинного походження можуть як підсилювати дію варфарину, наприклад, гінко (*Ginkgo biloba*), часник (*Allium sativum*), дягель лікарський (*Angelica sinensis*, містить кумарини), папайя (*Carica papaya*, механізм невідомий) та шавлія (*Salvia miltiorrhiza*, уповільнює виділення варфарину), так і зменшувати його дію, наприклад, женьшень (*Panax ginseng*). Ефект варфарину може зменшитися при одночасному застосуванні лікарських препаратів звіробою продірявленого (*Hypericum perforatum*). Ця дія зумовлена ензимами, які містяться у складі звіробою, що руйнують варфарин. Тому препарати, що містять звіробій, не можна комбінувати з варфарином. Послаблювальна дія може зберігатися через 2 тижні після

припинення застосування звіробію. Якщо пацієнт застосовує препарати, що містять звіробій, необхідно визначити МНВ та припинити їх застосування. Слід ретельно контролювати МНВ, оскільки після припинення застосування звіробію МНВ може збільшитися. Може знадобитися підбір доз варфарину.

При лікуванні варфарином вміст вітаміну К у їжі повинен бути у разі можливості постійним. Продукти та рослини, багаті на вітамін К (наприклад, зелені овочі), послаблюють дію варфарину.

Слід уникати одночасного застосування варфарину із соком журавлини, оскільки антикоагуляційний ефект посилюється.

Під час лікування варфарином після застосування лосьйону ромашки можливі крововиливи на обличчі.

Оскільки ефект варфарину може змінюватися під дією значної кількості лікарських засобів, при кожній зміні лікувальної терапії необхідний додатковий лабораторний контроль стану системи згортання крові пацієнта.

Особливості застосування.

Обов'язковою умовою терапії Варфарексом® є суворе дотримання прийому призначеної дози препарату.

Для досягнення швидкого антитромботичного ефекту лікування необхідно розпочинати із застосування гепарину. Потім гепарин комбінувати з варфарином протягом 5-7 днів до досягнення цільового рівня Міжнародного нормалізованого відношення (МНВ) та 2 дні - після.

Необхідна особлива обережність та ретельний моніторинг рівня МНВ при призначенні пацієнтам, у яких існує ризик виникнення серйозних кровотеч (наприклад, при одночасному застосуванні нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП), після нещодавно перенесеного ішемічного інсульту, бактеріального ендокардиту, шлунково-кишкової кровотечі).

Найімовірнішими факторами ризику виникнення кровотечі є високий рівень антикоагуляції (МНІ > 4,0), вік від 65 років, нестабільний МНВ, нещодавно перенесена шлунково-кишкова кровотеча, неконтрольована артеріальна гіпертензія, цереброваскулярні захворювання, серйозні хвороби серця, тенденція до падіння, анемія, злоякісна пухлина, травма, ниркова недостатність, одночасний прийом інших лікарських засобів. Усім пацієнтам, які приймають варфарин, слід регулярно вимірювати МНВ. Пацієнти з підвищеним ризиком виникнення кровотеч потребують частішого вимірювання МНВ, більш ретельного підбору дози для досягнення бажаного МНВ і короткої тривалості терапії. Пацієнти повинні бути попереджені про заходи щодо мінімізації ризику виникнення кровотечі, а також негайно повідомляти лікаря про появу і симптоми кровотечі.

Надзвичайно важливим є вимірювання МНВ, консультація лікаря і зменшення дози або відміна препарату. Якщо МНВ високий, знижувати дозу або припиняти терапію варфарином. Іноді необхідно продовжити терапію антикоагулянтами. Слід вимірювати МНВ протягом 2-3 днів, щоб упевнитись, що воно знизилося.

Інші антитромбоцитарні лікарські засоби слід застосовувати з особливою обережністю через підвищений ризик виникнення кровотечі.

Антикоагуляція після ішемічного інсульту підвищує ризик вторинного крововиливу у мозок. У пацієнтів з тріпотінням передсердь показана довготривала терапія варфарином, але ризик ранньої повторної емболії низький, тому перерва у лікуванні після ішемічного інсульту є виправданою. Лікування варфарином слід розпочати заново через 2-14 днів після ішемічного інсульту, залежно від розміру інфаркту та артеріального тиску. У пацієнтів з емболічним інсультом або неконтрольованою артеріальною гіпертензією лікування варфарином слід припинити на 14 днів.

Перед хірургічними операціями, якщо немає ризику серйозних кровотеч, операція може бути проведена при МНВ < 2,5. Перед хірургічними операціями, якщо існує ризик серйозної кровотечі, прийом варфарину повинен бути припинений за 3 дні до операції.

При необхідності продовження антикоагулянтної терапії, наприклад при тромбоемболії, що загрожує життю, МНВ слід знизити до < 2,5 і розпочати терапію гепарином.

Якщо операція необхідна і прийом варфарину неможливо припинити за 3 дні до операції, відміну антикоагуляції слід проводити за допомогою низьких доз вітаміну К.

Відновлення терапії варфарином залежить від ризику виникнення післяопераційної кровотечі.

Прийом варфарину не слід припиняти перед рутинними стоматологічними операціями, такими як видалення зуба.

Лікування пацієнтів з пептичною виразкою шлунка слід проводити з особливою обережністю, зважаючи на високий ризик виникнення кровотечі. Такі пацієнти повинні регулярно обстежуватись і бути поінформовані про те, як розпізнати кровотечу і які необхідно вжити заходи у разі виникнення кровотечі.

Пацієнти, які страждають на алкоголізм, а також пацієнти з деменцією можуть бути не здатними дотримуватися необхідного режиму прийому варфарину. У випадку споживання великої кількості алкоголю збільшується небезпека гіпотромбінемії та розвитку кровотеч.

Резистентність до варфарину є явищем, що дуже рідко спостерігається. Для досягнення терапевтичного ефекту резистентним пацієнтам необхідні у 5-20 разів більші дози варфарину. При поганій відповідній реакції пацієнта на застосування варфарину необхідно виключити інші найбільш імовірні причини: невідповідність пацієнта, взаємодія з іншими препаратами та продуктами харчування, а також лабораторні помилки.

Для попередження кумаринового некрозу пацієнтів із вродженим дефіцитом антитромбічного білка С або S спочатку слід лікувати гепарином. Наступна початкова насичувальна доза варфарину не повинна перевищувати 5 мг на добу. Застосування гепарину слід продовжувати 5-7 днів, як описано вище.

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.

Вплив таких факторів як втрата маси тіла, гостре захворювання, припинення паління можуть посилити ефект варфарину, тому може знадобитися зниження дози. Збільшення маси тіла, діарея та блювання навпаки – знижують ефект варфарину, тому може знадобитися збільшення дози.

Нефропатія, пов'язана з антикоагулянтами

У пацієнтів зі зміненою цілісністю 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 випадків у пацієнтів, у яких не було захворювання нирок в анамнезі. Пацієнтам із супратерапевтичним міжнародним нормалізованим відношенням (МНВ) та гематурією (включаючи мікроскопічну) рекомендується ретельний моніторинг, включаючи оцінку функції нирок.

Пацієнти літнього віку: при лікуванні слід дотримуватися особливої обережності. Лікування слід розпочинати з обережністю. Необхідно впевнитися у відповідності пацієнта та його здатності дотримуватися строгих вказівок лікаря. Печінковий метаболізм варфарину та синтез факторів згортання крові у пацієнтів літнього віку уповільнюється. Це може легко спричинити надмірний ефект варфарину.

Однчасне застосування інших препаратів: слід враховувати для попередження шкідливої взаємодії.

Гіпертиреоз, гарячка та некомпенсована серцева недостатність можуть посилити ефект варфарину. При гіпотиреозі ефект варфарину може бути меншим. При гіпертиреозі ефект варфарину може бути менший.

Печінкова недостатність: середня печінкова недостатність посилює ефект варфарину.

Ниркова недостатність та нефротичний синдром підвищують концентрацію вільної фракції варфарину у плазмі, що залежно від побічних захворювань пацієнта може як збільшити, так і зменшити ефект варфарину.

У всіх випадках необхідний ретельний нагляд за клінічним станом пацієнта та показниками МНВ.

Кровотеча є головним побічним ефектом терапії варфарином, тому необхідне постійне визначення відношення ризик кровотечі та потенційної користі.

Таблетки Варфарекс® 3 мг та 5 мг містять лактозу, тому цей препарат не слід застосовувати пацієнтам з рідкісною вродженою непереносимістю галактози, дефіцитом *Lapp* лактази або мальабсорбцією глюкози-галактози.

Таблетки Варфарекс® 5 мг містять барвник пунцовий 4R (E 124), який може спричинити алергічні реакції.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Препарат протипоказаний вагітним у зв'язку з його тератогенною дією, можливістю розвитку кровотеч у плода та його загибеллю. Небезпеку прийому варфарину для плода слід ретельно оцінити щодо ризику для матері у разі незастосування варфарину. Антитромботичну терапію у період вагітності слід проводити індивідуально під ретельним наглядом відповідних фахівців.

Варфарин проникає у грудне молоко в незначній кількості та майже не впливає на згортання крові у дитини, тому препарат можна застосовувати у період годування груддю.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Таблетки Варфарекс® 3 мг та 5 мг не впливають на здатність керувати автотранспортом або обслуговувати механізми.

Спосіб застосування та дози.

Варфарекс® необхідно застосовувати в один і той самий час.

Дозу Варфарексу® визначає лікар для кожного пацієнта індивідуально, керуючись показниками МНВ протромбіну.

Діапазон цільового МНВ при терапії пероральними антикоагулянтами.

Профілактика тромбоемболічних ускладнень у пацієнтів з протезованими клапанами серця:

МНВ - 2,5-3,5. Інші показання: МНВ - 2,0-3,0.

Дорослі. Пацієнтам з нормальною масою тіла та початковим МНВ нижче 1,2 слід застосовувати 10 мг/добу варфарину (2 таблетки по 5 мг) протягом 3-х днів. Подальші дози, беручи до уваги рівень МНВ на 4-й день, представлені в таблиці 1.

Рекомендована початкова доза для амбулаторних пацієнтів та пацієнтів із вродженим дефіцитом С або S білка становить 5 мг/добу варфарину (*) протягом 3-х днів. Подальші дози, беручи до уваги рівень МНВ на 4-й день, представлені в таблиці 1.

Пацієнти літнього віку, пацієнти зі зниженою масою тіла.

Рекомендована початкова доза становить 5 мг/добу варфарину (*) протягом 2-х днів. Подальші дози, враховуючи рівень МНВ на 3-й день, представлені в таблиці 1.

Пацієнти з початковим МНВ вище 1,2, пацієнти з захворюваннями або які застосовують препарати, що впливають на ефективність терапії антикоагулянтами.

Рекомендована початкова доза становить 5 мг/добу варфарину (*) протягом 2-х днів. Подальші дози, беручи до уваги рівень МНВ на 3-й день, представлені в таблиці 1.

Таблиця 1

День	МНВ	Доза варфарину, мг/добу
1	-	10 (5,0*)
2	-	10 (5,0*)
3	< 2,0	10 (5,0*)
	2,0-2,4	5
	2,5-2,9	3
	3,0-3,4	2,5
	3,5-4,0	1,5
	> 4,0	пропустити один день

4-6	< 1,4	10
	1,4-1,9	7,5
	2,0-2,4	5
	2,5-2,9	4,5
	3,0-3,9	3
	4,0-4,5	пропустити один день, потім 1,5
	> 4,5	пропустити 2 дні, потім 1,5
7	1,1-1,4	Тижнева доза варфарину Збільшити на 20 %
	1,5-1,9	Збільшити на 10 %
	2,0-3,0	Дозу не змінювати
	3,1-4,5	Зменшити на 10 %
	> 4,5	Пропустити до МНВ <4,5, потім продовжити з дозою, меншою на 20 %

Тривалість курсу лікування визначається індивідуально (від 6-ти тижнів до застосування протягом усього життя). У випадку виникнення толерантності до дії Варфарексу® дози останнього допускається підвищувати у 2-10 разів. Абсолютно необхідним є суворе дотримання рекомендацій лікаря відносно застосування препарату та ретельний лабораторний контроль за показниками згортання крові.

МНВ слід вимірювати кожен день до досягнення стабільного цільового рівня МНВ, зазвичай це відбувається протягом 5-6 днів з початку лікування. Далі інтервал між вимірюваннями МНВ подовжувати по тижню до досягнення 4-тижневого інтервалу. Інтервал між вимірюваннями повинен бути менше 4 тижнів, якщо результати МНВ дуже відрізняються або у пацієнтів є захворювання печінки чи будь-яке інше захворювання, що впливає на всмоктування вітаміну К. Початок застосування нових препаратів або припинення застосування колишніх потребує більш частого визначення МНВ. При тривалому лікуванні змінювати тижневу дозу варфарину (загальна доза варфарину, яку пацієнт отримує протягом тижня) відповідно до таблиці 1. При необхідності зміни дози наступне вимірювання МНВ проводити через 1 або 2 тижні. Потім інтервал знову можна поступово збільшувати до 4 тижнів.

У випадку необхідності швидкого антитромбічного ефекту рекомендується розпочинати лікування із введення гепарину. Потім введення гепарину продовжувати з одночасним прийомом варфарину протягом 5-7 днів, поки МНВ не буде зберігатися на цільовому рівні протягом як мінімум 2-х днів.

Планові операції. Перед-, при- та післяопераційна антикоагулянтна терапія здійснюється наступним чином.

Визначити МНВ за тиждень до планової операції.

За 1-5 днів до операції припинити прийом варфарину. Якщо у пацієнта високий ризик виникнення тромбозу, профілактично ввести підшкірно низькомолекулярний гепарин. Припинення застосування варфарину залежить від МНВ. Прийом варфарину припиняти:

- за 5 днів до операції, якщо МНВ >4,0;
- за 3 дні до операції, якщо МНВ - 3,0-4,0;
- за 2 дні до операції, якщо МНВ - 2,0-3,0.

Увечері перед операцією визначити МНВ. Якщо МНВ >1,8, перорально або внутрішньовенно

ввести 0,5-1,0 мг вітаміну К₁. В операційний день оцінити інфузію нефракціонованого гепарину або профілактичне введення низькомолекулярного гепарину.

Протягом 5-7 днів після операції одночасно з відновленням терапії варфарином продовжити підшкірне введення низькомолекулярного гепарину.

При малих операціях відновити застосування варфарину у звичайній підтримуючій дозі ввечері операційного дня, при великих операціях - у день, коли потрібно відновити ентеральне харчування.

Діти. Терапію антикоагулянтами у дітей проводити за призначенням та під наглядом педіатрів. Дозу можна підібрати відповідно до таблиці 2.

Таблиця 2

1-й день	Якщо базове значення МНВ від 1,0 до 1,3, то початкова доза становить 0,2 мг/кг маси тіла, при порушенні функції печінки - 0,1 мг/кг маси тіла
Дні з 2-го по 4-й, якщо значення МНВ: від 1,1 до 1,3 від 1,4 до 1,9 від 2,0 до 3,0 від 3,1 до 3,5 >3,5	Підтримуюча доза: повторити дозу насичення 50 % від початкової дози 50 % від початкової дози 25 % від початкової дози дочекатися досягнення МНВ <3,5, потім відновити лікування дозою, що становить 50 % від попередньої дози
Підтримуюча терапія, якщо значення МНВ: від 1,1 до 1,4 від 1,5 до 1,9 від 2,0 до 3,0 від 3,1 до 3,5 >3,5	Дії (тижнева доза): збільшити на 20 % збільшити на 10 % дозу не змінювати зменшити на 10 % дочекатися досягнення МНВ <3,5, потім відновити лікування дозою, меншою на 20 % від попередньої дози

Передозування.

Симптоми: кровотечі, кровоточивість.

Лікування: у легких випадках при поступовому передозуванні зазвичай достатньо зменшити дозу або припинити лікування варфарином до повернення МНВ до цільового рівня. При гострому передозуванні препарату спорожнення шлунка не рекомендується через ризик виникнення кровотечі. Слід повторно застосовувати активоване вугілля для запобігання абсорбції та ентерогепатичної рециркуляції варфарину. При застосуванні активованого вугілля парентерально (в/в) слід ввести вітамін К. При розвитку кровотечі дію варфарину слід припинити, застосовуючи вітамін К (внутрішньовенно в дозі 5-10 мг), концентрат фактора згортання або свіжу заморожену плазму. При необхідності подальшої антикоагуляції необхідно уникати застосування вітаміну К у дозі більше 10 мг. В іншому випадку пацієнт може бути

резистентним до терапії варфарином протягом 2-х тижнів.

Рекомендації щодо лікування передозування представлені у таблиці 3.

Таблиця 3

Рівень МНВ	Рекомендації
<i>При відсутності клінічно значущої кровотечі</i>	
< 5,0	Пропустити наступну дозу варфарину та відновити терапію нижчою дозою після нормалізації МНВ
5,0-9,0	Пропустити наступні 1-2 дози варфарину та відновити терапію нижчою дозою після нормалізації МНВ або пропустити наступну дозу та перорально застосувати 2,5 мг вітаміну К
> 9,0	Припинити застосування варфарину та перорально застосувати 3,0-5,0 мг вітаміну К
<i>При необхідності швидкого припинення дії варфарину (наприклад, перед операцією)</i>	
5,0-9,0 і запланована операція	Припинити застосування варфарину та застосувати перорально 2,0-4,0 мг вітаміну К приблизно за 24 години до процедури, додатково пізніше можна застосувати перорально ще 1,0-2,0 мг вітаміну К
<i>При необхідності дуже швидкого припинення дії варфарину</i>	
Тяжке передозування (МНВ >20,0) або серйозна кровотеча	Повільна внутрішньовенна інфузія 10 мг вітаміну К. Залежно від терміновості ситуації можна застосовувати свіжу заморожену плазму або комплекс протромбіну. При необхідності через кожні 12 годин можна повторити введення вітаміну К.

Побічні реакції.

Нижче наведені небажані побічні реакції, про які повідомлялося.

З боку нервової системи: субдуральна гематома, гарячка.

З боку кровоносної та кровотворної системи: геморагія, кумариновий некроз, забарвлення пальців ніг у пурпуровий колір, пурпура, еозинофілія, васкуліт, анемія, зниження гематокриту.

З боку дихальної системи, грудної клітини та середостіння: кальцифікація трахеї, гемоторакс.

З боку шлунково-кишкового тракту: нудота, блювання, блювання кров'ю, діарея, біль у ділянці живота, шлунково-кишкова кровотеча, кровотеча з прямої кишки, мелена.

З боку гепатобіліарної системи: оборотне підвищення активності ферментів печінки, холестатичний гепатит, жовтяниця.

З боку шкіри та підшкірної тканини: оборотна алопеція, висипання, кропив'янка, свербіж, екзема, еритематозний набряк шкіри, що призводить до екхімозу, інфаркту та некрозу шкіри.

З боку сечостатевої системи: гематурія, пріапізм, антикоагулянтна нефропатія (див. розділ «Особливості застосування»).

Загальні: алергічні реакції (зазвичай у вигляді висипань на шкірі), нефрит, уролітіаз, тубулярний некроз.

Найчастішими побічними явищами варфарину є кровотеча та крововиливи, зокрема: незначні носові кровотечі та кровотечі з ясен, підшкірні крововиливи; рідко – внутрішньочерепні, шлунково-кишкові кровотечі. Найчастіший фактор ризику інтракраніальної кровотечі – нелікована або неконтрольована гіпертензія. Можливість кровотечі збільшується, якщо МНВ значно вищий за цільовий рівень. Якщо кровотеча почалася при МНВ на бажаному цільовому рівні, то зазвичай є побічне захворювання або стан, що потребує дослідження. Навіть у випадку незначної кровотечі необхідно проінформувати про це лікаря.

Кумариновий некроз – рідкісне ускладнення при лікуванні варфарином. Некроз зазвичай починається з припухлості шкіри нижніх кінцівок або сідниць, що потемніли, а також у інших місцях. Потім ураження стають некротичними. У 90 % випадків некроз розвивається у жінок; ураження спостерігаються з 3-го по 10-й день прийому препарату, та етіологія передбачає дефіцит білка С або S. Вроджена недостатність цих білків може бути причиною ускладнень, тому прийом варфарину слід розпочати одночасно із введенням гепарину та малими початковими дозами препарату. Якщо виникає ускладнення, то прийом варфарину припинити та продовжити введення гепарину до загоєння та рубцювання уражень.

Забарвлення пальців ніг у пурпуровий колір – ще більш рідкісне ускладнення при терапії варфарином. Пацієнти – зазвичай чоловіки з атеросклерозом. Варфарин спричиняє геморагії атероматозних бляшок, що призводять до мікроемболій. Виникають симетричні пурпурові ураження шкіри пальців та підшов стоп, що супроводжуються пекучим болем. При припиненні прийому варфарину зазначені симптоми поступово зникають. У рідкісних випадках отримані повідомлення про наступні побічні дії: системна мікроемболізація холестеролу, біль у животі, панкреатит, зміна смаку, летаргія, слабкість, головний біль, запаморочення, парестезія, свербіж, набряк, гарячка, лейкопенія.

Побічні дії у дітей аналогічні таким у дорослих. Помірна кровотеча – вагома побічна дія. Рідко виникають висипання, алопеція та некроз шкіри. При тривалому застосуванні розвивається остеопенія.

Термін придатності. 5 років.

Не застосовувати після закінчення терміну придатності, зазначеного на упаковці.

Умови зберігання.

Зберігати в захищеному від світла місці при температурі не вище 25 °С.

Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 30 або 100 таблеток у контейнері; по 1 контейнеру в пачці з картону.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

АТ «Гріндекс».

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Вул. Крустпілс, 53, Рига, LV-1057, Латвія.

Тел./факс: 371 67083205 / 371 67083505.

Ел.пошта: grindeks@grindeks.lv