

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ВАРФАРИН ОРІОН

(WARFARIN ORION)

Склад:

діюча речовина: 1 таблетка містить варфарину натрію 3 мг або 5 мг;

допоміжні речовини: лактози моногідрат, крохмаль кукурудзяний, желатин, магнію стеарат, індигокармін Е 132 (таблетки по 3 мг) або еритрозин Е 127 (таблетки по 5 мг).

Лікарська форма. Таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості:

таблетки по 3 мг: таблетки круглої форми з плоскою поверхнею зі скошеними краями і рискою, світло-блакитного кольору, з можливими вкрапленнями. Поверхня таблеток містить відбиток «ORN 17» з одного боку;

таблетки по 5 мг: таблетки круглої форми з плоскою поверхнею зі скошеними краями і рискою, рожевого кольору, з можливими вкрапленнями. Поверхня таблеток містить відбиток «ORN 18» з одного боку.

Фармакотерапевтична група. Антитромботичні засоби. Антагоністи вітаміну К.

Код АТХ В01А А03.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Варфарин або 4-гідроксикумарин – антикоагулянт, який блокує вітамін К-залежний синтез факторів згортання крові. З його ізомерів S-варфарин приблизно у 5 разів сильніший за R-варфарин. Його ефективність заснована на здатності варфарину блокувати дію вітаміну К на синтез факторів згортання крові II, VII, IX і X. У терапевтичних дозах варфарин зменшує швидкість синтезу факторів згортання на 30-50 % і знижує також їх біологічну активність. Повний ефект настає на 2-7-й день (протягом цього часу фактори згортання, що вже циркулюють у крові, виводяться з організму).

Генетична варіація гена VKORC1, що кодує вітамін К епоксид редуктази (мішень варфарину) показала вплив необхідної дози за рахунок підвищення чутливості до варфарину.

У дослідженнях було повідомлено про різницю приблизно в два рази між найвищою і

найнижчою середньої дозою для різних груп гаплотипів. Представники європейської раси відносно рівномірно розподілені між групами, в той час як азіати в основному мають гени, які вимагають зниження дози. Генотипування можна враховувати при лікуванні особливо чутливих пацієнтів, для яких особливо важливо уникати надмірного антикоагулянтного ефекту.

Фармакокінетика.

Абсорбція. Після перорального застосування біодоступність варфарину вище 90 % і максимальна концентрація у плазмі крові досягається через 1,2 години. Одночасне вживання їжі уповільнює всмоктування, але не зменшує абсорбцію кількісно, за рахунок наявності ентерогепатичної циркуляції.

Розподіл. Варфарин практично повністю зв'язується з сироватковим альбуміном, вільна фракція варіює від 0,5 % до 3 %. Об'єм розподілу становить приблизно 0,14 л/кг. Варфарин проникає через плаценту, але не проникає у грудне молоко.

Метаболізм та елімінація. Варфарин метаболізується у печінці за допомогою каталізу CYP2C9 (S-варфарин), CYP1A2 і CYP3A (R-варфарин) він перетворюється на неактивні метаболіти, які виводяться з сечею. Період напіввиведення S-варфарину становить 18-35 годин, а R-варфарину – від 20 до 70 годин.

CYP2C9 генотип: основним каталізатором метаболізму для S-(варфарину) є фермент CYP2C9. CYP2C9 представляє генетичний поліморфізм. Алелі *1, *2 і *3 є найбільш поширеними у представників європейської раси. Алель *1 забезпечує «нормальну» активність ферменту. Алелі *2 і *3 забезпечують знижену активність ферменту і, таким чином, знижується кліренс (і збільшується час напіврозпаду) варфарину. Найбільш виражене зниження кліренсу досягається у хворих з двома *3 алелями. Серед представників європейської раси цей генотип присутній у 0,5 % населення. Мета-аналіз показав, що середня добова доза варфарину була на 20 % нижче у пацієнтів з CYP2C9*2 алелями і на 34 % нижче у пацієнтів з CYP2C9*3 алелями. Пацієнтам з двома такими генами (гомозиготність) необхідно зменшити дозу на 36 % (CYP2C9*2) або на 78 % (CYP2C9*3). Може знадобитися більше часу, щоб досягти стійкого стану і терапевтичного ефекту для варфарину. Генотипування можна враховувати при лікуванні особливо чутливих пацієнтів, для яких особливо важливо уникнути надмірного ефекту антикоагулянту.

Клінічні характеристики.

Показання.

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

Протипоказання.

Схильність до кровотеч (хвороба Віллебрандта, гемофілія, тромбоцитопенія і порушення функцій тромбоцитів), гостра кровотеча, для уникнення ризику розвитку тяжких кровотеч протягом 72 годин після обширних оперативних втручань, протягом 48 годин у післяпологовому періоді, вагітність, тяжка ниркова недостатність, тяжка печінкова недостатність і цироз печінки, нелікована або неконтрольована артеріальна гіпертензія, недавній внутрішньочерепний крововилив, стан здоров'я, що зумовлює внутрішньочерепний крововилив, наприклад аневризма мозкових артерій, аневризма аорти, тенденція до падіння, люмбальна пункція, операції центральної нервової системи або очні операції, шлунково-кишкові або ниркові кровотечі та їх ускладнення, дивертикульоз або злоякісні пухлини, варикозне розширення вен стравоходу, інфекційний ендокардит або ексудативний перикардит, деменція, психози, алкоголізм та інші ситуації, коли комплаєнтність може бути недостатньою і терапію антикоагулянтами неможливо проводити досить безпечно, гіперчутливість до варфарину або до будь-якої з допоміжних речовин.

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 у разі закінчення курсу лікування необхідно обов'язково проконсультуватися з лікарем. Вплив інших лікарських засобів обумовлюється фармакодинамічними та/або фармакокінетичними властивостями.

У печінці варфарин метаболізується каталізацією CYP2C9 (S-варфарин), і CYP1A2 і CYP3A4 (R-варфарин).

Варфарин взаємодіє з багатьма іншими лікарськими препаратами.

При сумісному застосуванні з антитромботичними або гемостатичними засобами останні можуть посилити фармакологічний ефект варфарину, що підвищує ризик виникнення кровотеч. Стрептокіназа та альтеплаза протипоказані у пацієнтів, 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, простацикліну, інгібіторів зворотнього захоплення серотоніну, ерлотинібу, метилфенідату, пероральних контрацептивів. Якщо це неможливо, ці лікарські засоби слід призначати з обережністю під посиленням клінічним і лабораторним контролем.

Варфарин взаємодіє з багатьма іншими лікарськими препаратами.

Всмоктування і ентерогепатична циркуляція варфарину можуть змінюватися під впливом деяких лікарських препаратів, наприклад холестираміну. Можлива як індукція (протиепілептичні або протитуберкульозні препарати), так і інгібування (аміодарон або метронідазол) ефекту варфарину. У деяких випадках припинення індукції або інгібування печінкових ферментів може також змінити баланс терапії варфарином. Деякі лікарські препарати можуть витіснити варфарин зі сполук з білками плазми крові, що підвищує вільну фракцію і, як наслідок, метаболізм і виведення варфарину посилюються, призводячи до зниження ефекту (окрім пацієнтів із захворюваннями печінки). Фармакодинамічна взаємодія спостерігається при одночасному прийомі з препаратами, що впливають на тромбоцити (ацетилсаліцилова кислота, клопідогрель, тиклопідин, дипіридамо́л, тирофібан, пероральні антикоагулянти прямої дії, такі як дабігатран і апіксабан, і більшість нестероїдних

протизапальних препаратів). Первинний і вторинний гемостаз може спричиняти у пацієнта схильність до сильних кровотеч. Пеніциліни у великих дозах чинять такий самий ефект. Анаболічні стероїди, азапропазон, еритроміцин і деякі цефалоспорини безпосередньо знижують рівень вітаміну К-залежного синтезу факторів згортання і посилюють ефект варфарину. Прийом вітаміну К з їжею зменшує ефект варфарину. Зменшення абсорбції вітаміну К, зумовлене, наприклад, діареєю, може потенціювати дію варфарину. Пацієнти, які отримують неадекватну кількість харчових продуктів, з вмістом вітаміну К, залежні від вітаміну К₂, що продукується кишковою мікрофлорою. У таких пацієнтів більшість антибіотиків можуть зменшити здатність кишкової мікрофлори виробляти вітамін К₂, що призводить до посилення ефекту варфарину. При алкоголізмі з супутніми ураженнями печінки потенціюється дія варфарину. Хінін, що міститься у воді «Тонік», також може посилювати ефект варфарину. Лактулоза може потенціювати ефект варфарину при довготривалому застосуванні.

Інгібітори протеази (наприклад ритонавір, лопінавір) можуть змінювати концентрацію варфарину в плазмі крові. При сумісному їх застосуванні з варфарином слід здійснювати регулярний моніторинг рівня МНІ.

Антидепресанти – інгібітори зворотного захоплення норадреналіну (наприклад венлафаксин, дулоксетин) та серотоніну (наприклад флуоксетин, сертралін) можуть підвищувати ризик кровотечі при одночасному застосуванні з варфарином.

Слід уникати одночасного застосування з соком із журавлини та іншими продуктами, що містять журавлину, оскільки вони значно посилюють ефект варфарину.

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

Варфарин може посилювати дію пероральних гіпоглікемічних засобів похідних сульфонілсечовини.

Наступні лікарські препарати, як відомо, змінюють ефект варфарину

Посилення ефекту: алопуринол, аміодарон, амоксицилін, аргатробан, ацетилсаліцилова кислота, азапропазон, азитроміцин, вітамін А, бецафібрат, декстропропаксифен, дигоксин, дисульфірам, доксициклін, еритроміцин, етопозид, вітамін Е, фенофібрат, фенілбутазон, фепразон, флуконазол, фторурацил, флутамід, флувастатин, флувоксамін, гатифлоксацин, гемфіброзил, грепафлоксацин, іфосфамід, протигрипозна вакцина, альфа- і бета-інтерферон, ізоніазид, ітраконазол, капецитабін, карбоксиуридин, цефамандол, цефалексин, цефметазол, цефменоксим, цефперазон, цефуроксим, кетоконазол, хінідин, хінін, кларитроміцин, кліндаміцин, клофібрат, хлоралгідрат, кодеїн, латамоксеф, лефлуномід, лепірудин, левофлоксацин, ловастатин, метолазон, метотрексат, метронідазол, міконазол (також гель оральний), моксалатам, моксифлоксацин, налідиксова кислота, норфлоксацин, офлоксацин, оксифенбутазон, циметидин, інгібітори протонної помпи (наприклад омепразол, парацетамол (ефект очевидний після 1-2-х тижнів постійного прийому), прогуканіл, пропафенон, пропранолол, рофекоксиб, рокситроміцин, целекоксиб, циметидин, симвастатин, ципрофлоксацин, сульфафеназол, сульфафуразол, сульфаметизол, сульфаметоксазол-триметоприм, сульфінпіразон, сульфофенур, суліндак (анаболічні або андрогенні) стероїдні гормони, циклофосфамід, тамоксифен, тегафур, тетрациклін, толментин, трамадол, інгібітори EGFR (наприклад гефітініб), моноклональні антитіла (наприклад трастузумаб), троглітазон, зафірлукаст, нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) (такі як ібупрофен, кетопрофен, напроксен, диклофенак, індометацин і

піроксикам), (декстро)тироксин, вальпроат.

Повідомлялося про підвищення рівнів МНІ (Міжнародний Нормалізаційний Індекс) при одночасному застосуванні з носкапіном або хондроїтину сульфатом.

Повідомлялося про підвищення рівня МНІ у пацієнтів, які приймали глюкозамін та пероральні антагоністи вітаміну К. Тому пацієнти, які приймають пероральні антагоністи вітаміну К, повинні перебувати під ретельним наглядом перед початком лікування та у разі припинення терапії глюкозаміном.

Одночасне застосування мелатоніну та варфарину може привести до збільшення антикоагуляції, тому рекомендується моніторинг МНІ. Може знадобитися зменшення дози варфарину.

Зниження ефекту: азатіоприн, (барбітурати), апрепітант, бозентан, вітамін С, диклосацилін, дизопірамід, фенobarбітал, гризофульвін, карбамазепін, клоксацилін, хлорталідон, хлордіазепоксид, меркаптопурин, месалазин, мітотан, нафцилін, невірапін, примідон, рифампіцин, циклоспорин, спіронолактон, тразодон.

Лікування препаратами рослинного походження також може посилювати ефект варфарину, наприклад, екстракт гінкго (*Ginkgo biloba*), екстракт часнику (*Allium sativum*), препарати донг квай (*Angelica sinensis*, містить кумарини), екстракт папаї (*Carica papaya*) або даншен (*Salvia miltiorrhiza*), або зменшувати його, наприклад, женьшень (*Panax spp.*) або екстракт звіробою продірявленого (*Hypericum perforatum*). Це спричинено здатністю звіробою до індукції ензимів, що метаболізують лікарські препарати. Тому препарати рослинного походження, що містять звіробій, не рекомендується приймати одночасно з варфарином. Ефект може продовжуватися протягом 2 тижнів після припинення прийому препаратів рослинного походження. Якщо пацієнт вже приймає екстракт звіробою, необхідно виміряти рівень МНІ і припинити прийом екстракту звіробою. Оскільки МНІ може підвищитися при відміні екстракту звіробою, його слід ретельно контролювати. Може виникнути необхідність скоригувати дозу варфарину.

Під час терапії варфарином рівень споживання вітаміну К з їжею має залишатися незмінним. *Найбільше вітаміну К міститься в зелених овочах і зелені, таких як:* листя чаю (але не заварений чай), зелень амаранта, авокадо, ендивій, горох, чайот, качанна капуста, зелена цибуля, плоди ківі, коріандр, шкірка огірка (але не огірок без шкірки), листова капуста, салат-латук, ріпа, листя м'яти, оливкова олія, броколі, петрушка, шпинат, фісташки, червоні морські водорості, цибуля, брюссельська капуста, олія ріпи, листя гірчиці, соєві боби, соєва олія, водяний крес.

Паління може посилити виведення варфарину, тому пацієнтам, які палять, може знадобитися збільшення дози варфарину. З іншого боку, припинення паління може підвищувати ефект варфарину. Таким чином, пацієнту, який після тривалого паління кидає палити, необхідний ретельний моніторинг рівнів МНІ.

Особливості застосування.

У разі потреби швидкого антитромботичного ефекту рекомендується розпочинати лікування з введення гепарину. Потім введення гепарину продовжувати з одночасним прийомом варфарину протягом 5-7 днів, поки МНІ не зберігатиметься на цільовому рівні упродовж як мінімум двох днів.

Під час прийому оральних антикоагулянтів найчастіше надходять повідомлення про таку побічну реакцію як кровотеча. Варфарин необхідно призначати з обережністю пацієнтам, у яких існує ризик виникнення серйозних кровотеч (наприклад, при одночасному застосуванні НПЗП, після нещодавно перенесеного ішемічного інсульту, бактеріального ендокардиту, шлунково-кишкової кровотечі).

Найімовірнішими факторами ризику виникнення кровотеч є високий рівень антикоагуляції (МНІ > 4,0), вік від 65 років, нестабільний МНІ, нещодавно перенесена шлунково-кишкова кровотеча, неконтрольована артеріальна гіпертензія, цереброваскулярні захворювання, серйозні хвороби серця, тенденція до падіння, анемія, злоякісна пухлина, травма, ниркова недостатність, супутній прийом інших лікарських засобів. Усі пацієнти, які приймають варфарин, повинні регулярно вимірювати МНІ. Пацієнти з підвищеним ризиком виникнення кровотеч потребують частішого вимірювання МНІ, більш ретельного підбору дози для досягнення бажаного МНІ і коротшої 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 МНІ, консультація лікаря і зменшення дози або відміна препарату. Якщо МНІ високий, слід зменшити дозу або припинити терапію варфарином. Іноді необхідно продовжити терапію антикоагулянтами. Слід вимірювати МНІ протягом 2-3 днів, щоб упевнитись, що він зменшився.

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

Обов'язковою умовою терапії варфарином є суворе дотримання призначеної дози препарату.

Виникнення кровотечі може свідчити про передозування варфарином. Неочікувана кровотеча при прийомі терапевтичних доз повинна бути досліджена і МНІ необхідно контролювати.

Антикоагулянтна терапія після ішемічного інсульту підвищує ризик вторинного крововиливу у мозок. У пацієнтів з тріпотінням передсердь довготривала терапія варфарином корисна, але ризик ранньої повторної емболії низький і тому перерва в лікуванні після ішемічного інсульту є виправданою. Лікування варфарином слід розпочати заново через 2-14 днів після ішемічного інсульту, залежно від розміру інфаркту і тиску. У пацієнтів з емболічними інсультами або неконтрольованою гіпертензією лікування варфарином слід припинити на 14 днів.

Перед хірургічними операціями, якщо немає ризику серйозних кровотеч, операція може бути проведена при МНІ < 2,5. 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 зменшити до < 2,5 і розпочати терапію гепарином.

Якщо операція необхідна і прийом варфарину не може бути припинений за 3 дні до операції, відміну антикоагуляції слід проводити за допомогою низьких доз вітаміну К.

Відновлення терапії варфарином залежить від ризику виникнення пост-операційної 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, у разі виникнення кровотечі, які необхідно вжити заходи.

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 виникає дуже рідко. Таким пацієнтам для досягнення терапевтичного ефекту необхідно від 5 до 20 звичайних доз варфарину. Якщо прийом варфарину недостатньо ефективний, слід встановити інші вірогідніші причини: відсутність прийому препарату, взаємодія з іншими лікарськими препаратами або харчовими продуктами, а також лабораторні помилки.

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

Ймовірність кровотеч і геморагічних ускладнень зростає, якщо МНІ піднімається значно вище цільового терапевтичного рівня. Якщо геморагічні ускладнення виникають, коли МНІ на цільовому терапевтичному рівні, це, як правило, є ознакою будь-якого іншого стану, і має бути визначено причину кровотечі.

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.

Лікування пацієнтів літнього віку слід проводити з особливою обережністю. Необхідно упевнитись у здатності пацієнта дотримуватись суворих правил при прийомі препарату. Печінковий метаболізм, так само як і синтез факторів згортання в осіб літнього віку знижується. Унаслідок цього легко може настати надмірний ефект варфарину. Лікування слід розпочинати з обережністю. Необхідно взяти до уваги супутній прийом медикаментів для уникнення небажаних взаємодій.

Багато лікарських засобів і продуктів харчування взаємодіють з варфарином і впливають на протромбіновий час. Прийом будь-яких лікарських засобів, включаючи ОТС-препарати, є підставою для посилення контролю за рівнем МНІ. Слід попередити пацієнтів про необхідність інформувати лікаря перед початком прийому будь-яких лікарських засобів, у т.ч. рослинних лікарських засобів і вітамінних препаратів.

Багато умов і факторів, наприклад, пропасниця, діарея, блювання, гіпер-/гіпотиреоз, серцева недостатність, порушення всмоктування та дуже низьке або дуже високе вживання вітаміну К у зв'язку зі зміною дієти може вплинути на ефективність терапії варфарином.

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

Гіпертиреоз, гарячка і некомпенсована серцева недостатність можуть посилювати 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. У всіх цих випадках слід здійснювати моніторинг клінічного стану пацієнта і рівня МНІ.

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.

Елімінація варфарина відбувається повільніше у пацієнтів з певною генетичною зміною ферменту CYP2C9, що метаболізує (S)-варфарин. Такі пацієнти вимагають тільки низької підтримуючої дози і мають ризик надмірної кровотечі, якщо вони отримують високу початкову дозу. Крім того, потребує більше часу, щоб досягти нового терапевтичного рівня після коригування дози. Пацієнти з генетичною варіацією ферменту VKOR також можуть потребувати більш низькі дози через підвищену чутливість до варфарину.

Кальцифілаксія - 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 кальцифілаксії у пацієнтів, які застосовують варфарин, без порушень функції нирок. У разі діагностування кальцифілаксії необхідно розпочати належне лікування та розглянути питання про припинення застосування варфарину.

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, які не мали захворювання нирок в анамнезі. За станом пацієнтів із супратерапевтичним міжнародним нормалізованим відношенням (МНВ) та гематурією (включаючи мікроскопічну) рекомендується ретельний контроль, включаючи оцінку функції нирок.

Препарат містить лактозу. При рідкісній спадковій непереносимості галактози, лактазній недостатності або мальабсорбції глюкози/галактози застосування препарату не показано.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Варфарин проникає через плаценту. Терапія варфарином у вагітних жінок може спричинити варфаринову ембріопатію (назальна гіпоплазія і хондродисплазія), якщо варфарин приймати у період органогенезу (з 6 по 12 тижнів), і навіть після цього він може бути причиною порушень у розвитку центральної нервової системи. Варфарин може спричинити геморагії плода, особливо у кінці вагітності і під час пологів. Варфаринова ембріопатія, як описується, зустрічається у 4 % - 6 % випадків, якщо варфарин застосовувати у період вагітності, і вірогідність її виникнення підвищується при прийомі добової дози понад 5 мг. Таким чином, варфарин протипоказаний у період вагітності. 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 відповідних фахівців.

Варфарин не проникає у грудне молоко, тому годування груддю можна продовжувати під час терапії варфарином.

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

Не впливає.

Спосіб застосування та дози.

Цільовий рівень МНІ (Міжнародний Нормалізаційний Індекс) для пероральної антикоагулянтної терапії:

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

Інші показання: МНІ 2,0-3,0.

Дорослі: пацієнтам з нормальною масою тіла і спонтанним МНІ нижче 1,2 призначати 10 мг варфарину протягом трьох послідовних днів. Потім дозу розраховувати відповідно до наведеної нижче таблиці, заснованої на вимірюванні МНІ на четвертий день.

При амбулаторному лікуванні і у пацієнтів зі спадковою недостатністю протейну С або S рекомендована початкова доза становить 5 мг варфарину протягом трьох послідовних днів. Потім дозу розраховувати відповідно до наведеної нижче таблиці, заснованої на вимірюванні МНІ на четвертий день.

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

День	МНІ	Доза варфарину, мг/добу
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 проводити щодня, поки не буде досягнутий стабільний цільовий рівень, який зазвичай встановлюється на 5-6-й день лікування. Потім вимірювання МНІ проводити щотижня, досягаючи 4-тижневого інтервалу. У разі великих відхилень у рівні МНІ або у пацієнтів із захворюваннями печінки або захворюваннями, що впливають на всмоктування вітаміну К, інтервали вимірювань можуть бути менше 4 тижнів. Призначення нових або відміна лікарських препаратів, що раніше приймалися, вимагає проведення додаткових вимірювань МНІ. При тривалій терапії корегування проводиться до тижневої дози варфарину відповідно до наведеної вище таблиці. 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.

Планові операції: пре-, пере- і постоперативна антикоагулянтна терапія проводиться так, як указано 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 слід вводити низькомолекулярний гепарин.

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

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

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

Взяти до уваги необхідність інфузії нефракціонованого гепарину або профілактичного введення низькомолекулярного гепарину у день операції.

Продовжити підшкірне введення низькомолекулярного гепарину протягом 5-7 днів після операції з супутнім відновленням 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: терапію антикоагулянтами у дітей проводити за призначенням та під наглядом педіатрів. Дози підбираються відповідно до наведеної нижче таблиці.

День 1, якщо спонтанний МНІ від 1 до 1,3	Початкова доза: 0,2 мг/кг маси тіла
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, на 50 % меншою 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

Печінкова недостатність: ефект варфарину посилюється при помірній печінковій недостатності. Клінічний статус пацієнта та значення МНІ слід ретельно контролювати. Варфарин протипоказаний пацієнтам з тяжкою печінковою недостатністю.

Ниркова недостатність: рівень вільного варфарину у плазмі крові може бути збільшено при нирковій недостатності і нефротичному синдромі (залежно від інших основних умов, ці результати призводять до підвищення або зниження ефекту). Клінічний статус пацієнта та значення МНІ слід ретельно контролювати.

Пацієнти з генетично відхиленням ферменту: істотне відхилення відповіді МНІ може бути пов'язане з генетичними факторами, зокрема, генетичним зниженням активності ферменту CYP2C9 і підвищеної чутливості до ферменту VKOR (фармакологічна мішень варфарину).

У пацієнтів з алелями CYP2C9*2 або CYP2C9*3 у ферменті CYP2C9 знижується метаболізм (S)-варфарину і тому може вимагатися більш низькі початкові і підтримуючі дози.

Діти.

Терапія антикоагулянтами у дітей проводиться за призначенням та під наглядом педіатрів.

Передозування.

У випадках поступового передозування зазвичай достатньо припинити прийом препарату.

При гострому передозуванні не рекомендується спорожнення шлунка через небезпеку кровотечі. Повторно призначати активоване вугілля для запобігання всмоктуванню і ентерогепатичній циркуляції варфарину. При призначенні активованого вугілля вітамін К, що може знадобитися пізніше, слід вводити парентерально (внутрішньовенно). У випадку

кровотечі дія варфарину може бути припинена введенням вітаміну К, концентрату фактора згортання або свіжозамороженої плазми. Якщо пероральні антикоагулянти показані в майбутньому, необхідно уникати великих доз вітаміну К, що перевищують 10 мг, оскільки пацієнти стають резистентними до варфарину протягом двох тижнів.

При терапії передозування вживати таких заходів:

При відсутності клінічно значущої кровотечі

Рівень МНІ	Рекомендації
<5,0	Пропустити наступну дозу варфарину і відновити терапію нижчою дозою при досягненні цільового рівня МНІ.
5,0-9,0	Пропустити 1-2 дози варфарину і відновити терапію нижчою дозою при досягненні цільового рівня МНІ або пропустити 1 дозу варфарину і призначити вітамін К ₁ 2,5 мг перорально.
>9,0	Припинити прийом варфарину, призначити вітамін К ₁ від 3 до 5 мг перорально.

Показана швидка відміна (перед операцією)

Рівень МНІ	Рекомендації
5,0-9,0 і операція планова	Припинити прийом варфарину і призначити вітамін К ₁ від 2 до 4 мг перорально. У разі необхідності, приблизно за 24 години перед операцією можна дати додаткову дозу від 1 до 2 мг перорально.

Показана дуже швидка відміна

Рівень МНІ	Рекомендації
Сильна кровотеча або сильне передозування (напр. МНІ >20,0)	Призначити вітамін К ₁ у дозі 10 мг шляхом повільної внутрішньовенної інфузії. Також залежно від терміновості ситуації показані свіжозаморожена плазма або концентрат протромбінового комплексу. У разі необхідності можна повторити введення вітаміну К ₁ кожні 12 годин.

Розділ «Побічні реакції».

Частота виникнення побічних реакцій має таку класифікацію: дуже часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); рідко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); дуже рідко ($< 1/10000$); частота невідома (не можна визначити за наявними даними).

Порушення з боку системи кровотворення та лімфатичної системи.

Часто: геморагія.

Нечасто: анемія.

Рідко: кумариновий некроз, синдром пурпурових пальців, еозинофілія.

Дуже рідко: васкуліт.

Метаболізм та порушення харчування.

Частота невідома: кальцифілаксія.

Порушення з боку судинної системи.

Частота невідома: холестероловий емболізм.

Порушення з боку респіраторної системи, торакальні та медіастинальні розлади.

Дуже рідко: кальцифікація трахеї.

Порушення з боку травного тракту.

Часто: нудота, блювання, діарея, біль у ділянці живота.

Порушення з боку гепатобіліарної системи.

Дуже рідко: оборотне підвищення рівня печінкових ферментів, холестатичний гепатит, жовтяниця.

Порушення з боку шкіри та підшкірної клітковини.

Дуже рідко: оборотна алопеція, висипання, екзема, кропив'янка, некроз шкіри.

Порушення з боку нирок та сечостатевої системи.

Дуже рідко: пріапізм, нефрит, уролітіаз, тубулярний некроз.

Частота невідома: антикоагулянтна нефропатія (див. розділ «Особливості застосування»).

Загальні порушення і реакції у місці введення.

Дуже рідко: алергічні реакції (зазвичай висипання), свербіж.

У постмаркетинговому періоді спостерігалися наступні побічні реакції: гарячка, субдуральна гематома, гемоторакс, носова кровотеча, шлунково-кишкова кровотеча, кровотеча з прямої кишки, блювання кров'ю, панкреатит, мелена, пурпура, еритематозний набряк шкіри, що призводить до екхімозу, інфаркту та некрозу шкіри, гематурія, зниження гематокриту.

Найчастіше надходять повідомлення (від 1 % до 10 %) про таку побічну реакцію як кровотеча, що розвивається у близько 8 % пацієнтів, які щорічно приймають варфарин. Помірні кровотечі виникають щорічно у 6 %, важкі кровотечі – у 1 % і летальні – у 0,25 % пацієнтів. Найчастіший фактор ризику для виникнення внутрішньочерепного крововиливу – це нелікована або неконтрольована гіпертензія. Вірогідність кровотечі підвищується, якщо МНІ значно вище за цільовий рівень. Якщо кровотеча почалася при МНІ, що знаходиться у межах цільового рівня, це означає існування інших супутніх умов, які необхідно дослідити.

Кумариновий некроз – рідкісне (<0,1 %) ускладнення при терапії варфарином. 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 % таких пацієнтів – жінки. Ураження спостерігаються з 3-го по 10-й день прийому і етіологія припускає недостатність антитромботичного протеїну С або S. Природжена недостатність цих протеїнів може бути причиною ускладнень. З цієї причини прийом варфарину слід розпочинати одночасно з введенням гепарину і у малих початкових дозах. Якщо виникає ускладнення, то прийом варфарину слід припинити і продовжити введення гепарину до загоєння або рубцювання уражень.

Синдром пурпурових пальців – рідкісне ускладнення при прийомі варфарину. Це характерно

для пацієнтів-чоловіків з атеросклеротичними захворюваннями. Припускають, що варфарин спричиняє геморагії атероматозних бляшок, які призводять до мікроемболії. Виникають симетричні пурпурні ураження шкіри пальців і підшов стоп, і такі ураження супроводжуються пекучим болем. Прийом варфарину слід припинити, і ураження шкіри зазвичай поступово зникають.

Якщо пацієнт має генетичну модифікацію поліморфного CYP2C9 і VKOR ферментів, що підвищує чутливість до варфарину, ризик надмірного антикоагулянтного ефекту варфарину збільшується. Це може збільшити ризик розвитку геморагічних ускладнень. Гемоглобін та значення МНІ слід ретельно контролювати.

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. 3 роки.

Умови зберігання. Зберігати при температурі не вище 25 °С. Зберігати в щільно закупореному флаконі. Тримати флакон в зовнішній пачці. Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка. По 30 або 100 таблеток у флаконі з водопоглинаючою капсулою; по 1 флакону в картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. Орїон Корпорейшн/Orion Corporation.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Орїонінтіе 1, 02200 Еспоо, Фінляндія/Orionintie 1, 02200 Espoo, Finland.