

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ВАРФАРИН-ФС

(WARFARIN-PS)

Склад:

діюча речовина: варфарину натрію клатрат;

1 таблетка містить варфарину натрію клатрату у перерахуванні на 2,5 мг варфарину натрію або 3 мг варфарину натрію;

допоміжні речовини: лактози моногідрат, крохмаль кукурудзяний, желатин, індигокармін (Е 132), магнію стеарат.

-

Лікарська форма. Таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості:

таблетки по 2,5 мг: таблетки, блакитного кольору з вкрапленнями, з плоскою поверхнею, круглої форми з фаскою, з насічкою у вигляді хреста з однієї сторони;

таблетки по 3 мг: таблетки, блакитного кольору з вкрапленнями, з двоопуклою поверхнею, круглої форми, з рискою з однієї сторони.

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. Серед ізомерів S-варфарин приблизно у 5 разів сильніший за R-варфарин. Ефективність варфарину ґрунтується на здатності блокувати дію вітаміну К на синтез факторів згортання крові II, VII, IX та 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).

У дослідженнях варіація гена VKORC1, що кодує епоксидредуктазний комплекс вітаміну К (мішень варфарину), показала підвищену чутливість до варфарину.

Повідомляли про різницю приблизно в два рази між найвищою і найнижчою середньою 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 може бути доцільним при лікуванні особливо чутливих пацієнтів, для яких дуже 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 із сечею. Період напіввиведення S-варфарину становить 18–35 годин, а R-варфарину — від 20 до 70 годин.

Генотип CYP2C9: основним каталізатором метаболізму для S-(варфарину) є фермент CYP2C9, що характеризується генетичним поліморфізмом. 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 напіввиведення) варфарину. Найбільш виражене зниження кліренсу досягається у хворих з двома алелями *3. Серед представників європейської раси цей генотип поширений у 0,5 % населення. Метааналіз показав, що середня добова доза варфарину була на 20 % нижче у пацієнтів з алелями CYP2C9*2 і на 34 % нижче у пацієнтів з алелями CYP2C9*3. Для пацієнтів із двома такими генами (гомозиготність) слід зменшити дозу на 36 % (CYP2C9*2) або на 78 % (CYP2C9*3). Може бути потрібно більше часу, щоб досягти стійкого стану і терапевтичного ефекту варфарину. Генотипування може бути доцільним при лікуванні особливо чутливих пацієнтів, для яких дуже важливо уникнути надмірного ефекту антикоагулянту.

Клінічні характеристики.

Показання.

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

Протипоказання.

Підвищена чутливість до варфарину або до будь-яких допоміжних компонентів лікарського засобу, схильність до кровотеч (гемофілія, хвороба Віллебранда, тромбоцитопенія та порушення функції тромбоцитів), гостра кровотеча; для уникнення розвитку тяжких кровотеч не застосовувати протягом 72 годин після обширних оперативних втручань, протягом 48 годин у післяпологовому періоді; вагітність; тяжка ниркова і печінкова недостатність та цироз печінки; нелікована або неконтрольована артеріальна гіпертензія; нещодавній внутрішньочерепний інсульт; стан здоров'я, що зумовлює внутрішньочерепний крововилив, наприклад аневризма мозкових артерій, аневризма аорти; схильність до падіння; люмбальна пункція; операції центральної нервової системи або операції на очах; шлунково-кишкові або ниркові кровотечі та їх ускладнення; дивертикульоз; злоякісні пухлини; варикозне розширення вен стравоходу; інфекційний ендокардит або перикардит (у тому числі ексудативний), деменція, психози, алкоголізм та інші ситуації, коли комплаєнтність може бути недостатньою і терапію антикоагулянтами неможливо проводити досить безпечно.

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 потрібно 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 та CYP3A4 (R-варфарин).

Варфарин взаємодіє з багатьма іншими лікарськими препаратами.

У разі сумісного застосування з антитромботичними або 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, простацикліну, інгібіторів зворотного захоплення серотоніну, ерлотинібу, метилфенідату, пероральних контрацептивів. Якщо це неможливо, вказані лікарські засоби варто застосовувати обережно з посиленням клінічним і лабораторним контролем.

Всмоктування і ентерогепатична циркуляція варфарину можуть змінюватися під впливом деяких лікарських препаратів, наприклад холестираміну.

Можливе як посилення (протиепілептичні або протитуберкульозні препарати), так і пригнічення (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 збільшує 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 нестероїдні

протизапальні препарати). 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 цефалоспорины безпосередньо знижують рівень вітамін-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 невідповідну кількість харчових продуктів із вмістом вітаміну К, залежні від вітаміну К₂, що продукується кишковою мікрофлорою. У таких пацієнтів більшість антибіотиків може зменшити здатність кишкової мікрофлори виробляти вітамін К₂, що призводить до посилення ефекту варфарину. При алкоголізмі із супутніми ураженнями печінки посилюється дія варфарину. Хінін, що міститься у напої 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 моніторинг рівня МНВ (міжнародне нормалізоване відношення).

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

Слід уникати одночасного застосування із соком 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.

Лікарські препарати, що змінюють ефект варфарину

Посилення дії варфарину відзначається при його сумісному застосуванні з такими препаратами: алопуринол, аміодарон, амоксицилін, аргатробан, ацетилсаліцилова кислота, азапропазон, азитроміцин, вітамін А, безафібрат, 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 тижнів постійного прийому), прогуаніл, пропафенон, пропранолол, рофекоксиб, рокситроміцин, целекоксиб, циметидин, симвастатин, ципрофлоксацин, сульфафеназол, сульафуразол, сульфаметизол, сульфаметоксазол-триметоприм, сульфінпіразон, сульфофенур, суліндак, стероїдні гормони (анаболічні або андрогенні), циклофосфамід, тамоксифен, тегафур, тетрациклін, толментин, трамадол, інгібітори EGFR (наприклад гефітиніб), 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 МНВ (міжнародне нормалізоване відношення) при одночасному застосуванні з носкапіном або хондроїтину сульфатом.

Повідомлялося про підвищення рівня МНВ 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 і варфарину може привести до збільшення антикоагуляції, тому рекомендується моніторинг МНВ. Може бути потрібним зменшення дози варфарину.

Зниження ефекту варфарину відзначається при його сумісному застосуванні з такими препаратами: азатіоприн, барбітурати, апрепітант, бозентан, вітамін С, диклоксацилін, дизопірамід, фенobarбітал, гризеофульвін, карбамазепін, клоксацілін, хлорталідон, хлордіазепоксид, меркаптопурин, месалазин, мітотан, нафцилін, невірапін, примідон, рифампіцин, циклоспорин, спіронолактон, тразодон.

Препарати рослинного походження також можуть посилювати ефект варфарину, наприклад: екстракт гінкго дволопатевого (*Ginkgo biloba*), екстракт часнику (*Allium sativum*), препарати дудника китайського (*Angelica sinensis*, містить кумарини), екстракт папаї (*Carica papaya*), екстракт шавлії багатокореневої (*Salvia miltiorrhiza*) — або знижувати, наприклад: женьшень (*Panax spp.*), екстракт звіробою звичайного (*Hypericum perforatum*). Звіробій індукує ферменти, що метаболізують лікарські препарати. Тому препарати рослинного походження, що містять звіробій, не рекомендується приймати одночасно з варфарином. Ефект може тривати протягом 2 тижнів після припинення прийому препаратів рослинного походження. Якщо пацієнт вже приймає екстракт звіробою, потрібно визначити МНВ і припинити застосування екстракту звіробою. Оскільки МНВ може підвищитися у разі припинення прийому екстракту звіробою, цей показник слід ретельно контролювати. Може виникнути потреба у коригуванні дози 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 щиріці, авокадо, цикорій салатний, горох, чайот, качанна капуста, зелена цибуля, плоди ківі, коріандр, шкірка огірка (але не огірок без шкірки), листові 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 потребуватися збільшення дози варфарину. З іншого боку, припинення паління може підвищувати ефект варфарину. Таким чином, пацієнту, який після тривалого паління кидає палити, потрібен ретельний моніторинг МНВ.

Особливості застосування.

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

Нефропатія, пов'язана з антикоагулянтами

У пацієнтів з пошкодженою 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 ураження нирок у пацієнтів, які не мали захворювання нирок в анамнезі. Пацієнтам із супратерапевтичним Міжнародним нормалізованим відношенням (МНВ) та гематурією (включаючи мікроскопічну) рекомендується ретельний моніторинг, включаючи оцінку функції нирок.

Обов'язковою умовою терапії препаратом Варфарин-ФС є суворе дотримання прийому призначеної дози препарату. Пацієнти, які страждають на алкоголізм, а також пацієнти з деменцією можуть бути не здатними дотримуватися необхідного режиму прийому варфарину. Споживання великої кількості алкоголю збільшує небезпеку гіпотромбінемії та розвитку кровотеч.

Резистентність до варфарину виникає дуже рідко. У такому разі пацієнту для досягнення терапевтичного ефекту потрібно від 5 до 20 звичайних доз варфарину. Якщо лікування варфарином недостатньо ефективне, більш вірогідними причинами можуть бути: відсутність прийому препарату, взаємодія з іншими лікарськими препаратами або харчовими продуктами, а також лабораторні помилки.

Якщо потрібен швидкий антитромботичний ефект, рекомендується розпочинати лікування з введення гепарину. Потім введення гепарину продовжувати з одночасним прийомом варфарину протягом 5-7 днів, поки МНВ не зберігатиметься на цільовому рівні упродовж як мінімум двох днів.

Під час прийому пероральних антикоагулянтів найчастіше виникає така побічна реакція, як кровотеча. Варфарин слід призначати з обережністю пацієнтам, у яких існує ризик виникнення серйозних кровотеч (наприклад, у разі одночасного застосування НПЗП, після нещодавно перенесеного ішемічного інсульту, бактеріального ендокардиту, шлунково-кишкової кровотечі).

Найімовірнішими факторами ризику виникнення кровотеч є високий рівень антикоагуляції (МНВ > 4,0); вік від 65 років; нестабільне МНВ; нещодавно перенесені шлунково-кишкова кровотеча, неконтрольована артеріальна гіпертензія, цереброваскулярні захворювання, серйозні хвороби серця, схильність до падіння, анемія, злоякісна пухлина, травма; ниркова недостатність; супутній прийом інших лікарських засобів (наприклад, НПЗП). У всіх пацієнтів, які приймають варфарин, слід регулярно визначати МНВ, що є надзвичайно важливим. Пацієнти з підвищеним ризиком виникнення кровотеч потребують частішого визначення МНВ, ретельнішого підбору дози для досягнення бажаного МНВ і коротшої тривалості терапії. Слід поінформувати пацієнтів про заходи для мінімізації ризику виникнення кровотечі. Пацієнти повинні негайно повідомляти лікаря про появу кровотечі чи її симптомів.

Надзвичайно важливим є визначення МНВ, консультація лікаря і зменшення дози або припинення застосування препарату. Якщо МНВ високе, слід знижувати дозу або припинити терапію варфарином. Іноді необхідна реверсна терапія антикоагулянтами. МНВ необхідно визначати протягом 2-3 днів, щоб упевнитись у його зниженні. Інші антитромбоцитарні лікарські засоби слід застосовувати з особливою обережністю через підвищений ризик

виникнення кровотечі.

Кровотеча може свідчити про передозування варфарину. У разі неочікуваної кровотечі під час прийому терапевтичних доз потрібно провести її дослідження і контролювати МНВ.

Антикоагулянтна терапія після щойно перенесеного ішемічного інсульту підвищує ризик вторинного крововиливу у мозок. Виправданою є перерва у лікуванні після ішемічного інсульту та у пацієнтів з 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 лікування варфарином слід припинити на 14 днів.

Хірургічні операції можливі у випадках з МНВ < 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, МНВ необхідно зменшити 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 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 потребує особливої обережності, зважаючи на високий ризик виникнення кровотечі. Такі пацієнти повинні регулярно обстежуватись і бути поінформовані про те, як розпізнати кровотечу, а в разі виникнення кровотечі — які треба вжити заходи.

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.

Ймовірність кровотеч і геморагічних ускладнень зростає, якщо МНВ піднімається значно вище цільового терапевтичного рівня. Якщо геморагічні ускладнення виникають, коли МНВ на цільовому терапевтичному рівні, це, як правило, є ознакою якогось іншого стану, і потрібно визначити причину кровотечі.

Щоб запобігти кумариновому 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 необхідно проводити з особливою обережністю. Слід упевнитись у здатності пацієнта дотримуватися суворих правил під час прийому препарату. Печінковий метаболізм, так само як і синтез факторів згортання в осіб літнього віку знижується. Унаслідок цього може легко виникнути надмірний ефект варфарину.

Багато лікарських засобів і продуктів харчування взаємодіють з варфарином і впливають на протромбіновий час. Прийом будь-яких лікарських засобів, включно з безрецептурними

препаратами, є підставою для посилення контролю МНВ. Пацієнт повинен 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 вживання дуже малої або дуже великої кількості 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 декомпенсована 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 МНВ.

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.

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

Препарат містить лактозу, тому пацієнтам з рідкісними спадковими формами непереносимості галактози, недостатністю лактази або синдромом глюкозо-галактозної мальабсорбції застосування Варфарину-ФС протипоказано.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність.

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

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. 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 сліпоты. Також може настати загибель плода.

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. Тому 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 спостереженням відповідних фахівців.

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

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

Препарат не впливає на здатність керувати автотранспортом або роботу з механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Цільовий рівень МНВ для пероральної антикоагулянтної терапії.

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 і спонтанним МНВ нижче 1,2 призначати 10 мг варфарину протягом трьох наступних днів. Потім дозу розрахувати за наведеною нижче таблицею відповідно до МНВ на четвертий день.

У разі амбулаторного лікування і в разі спадкової недостатності протейну С або S рекомендована початкова доза становить 5 мг варфарину протягом трьох наступних днів. Потім дозу розрахувати за наведеною нижче таблицею відповідно до МНВ на четвертий 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 із невеликою масою тіла, зі спонтанним МНВ 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 доза розраховується за наведеною нижче таблицею відповідно до вимірювань МНВ на третій день.

Таблиця 1

День	МНВ	Доза Варфарину-ФС (мг/добу)
1	-	10 (5,0)
2	-	10 (5,0)
3	< 2,0	10 (5,0)
	від 2,0 до 2,4	5,0
	від 2,5 до 2,9	3,0
	від 3,0 до 3,4	2,5
	від 3,5 до 4,0	1,5
	> 4,0	пропустити один день прийому
4-6	< 1,4	10,0
	від 1,4 до 1,9	7,5
	від 2,0 до 2,4	5,0
	від 2,5 до 2,9	4,5
	від 3,0 до 3,9	3,0
	від 4,0 до 4,5	пропустити один день прийому, потім 1,5
	> 4,5	пропустити два дні прийому, потім 1,5
7		Тижнева доза Варфарину-ФС:
	від 1,1 до 1,4	підвищується на 20 %
	від 1,5 до 1,9	підвищується на 10 %
	від 2,0 до 3,0	доза зберігається
	від 3,1 до 4,5	знижується на 10 %
	> 4,5	пропустити прийом, поки МНВ не стане < 4,5, потім продовжувати лікування дозою, зменшеною на 20 %.

Вимірювання МНВ проводити щодня, поки не буде досягнуто стабільного цільового рівня, який зазвичай встановлюється на 5-6-й день лікування. Потім вимірювання МНВ проводити щотижня, досягаючи 4-тижневого інтервалу. У разі великих відхилень у рівні МНВ 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 МНВ. При тривалій терапії коригування проводиться до тижневої дози варфарину відповідно до наведеної вище таблиці. Якщо доза вимагає корекції, то наступне вимірювання МНВ слід проводити через 1 або 2 тижні після корекції. Після цього вимірювання тривають до досягнення 4-тижневих інтервалів.

Планові операції: перед-, при- та післяопераційну антикоагулянтну терапію проводити так, як зазначено нижче.

Визначити МНВ за тиждень до призначеної операції.

Припинити прийом варфарину за 1-5 днів до операції. У разі високого ризику тромбозу пацієнтові для профілактики підшкірно вводити низькомолекулярний гепарин. Тривалість паузи у прийомі варфарину залежить від МНВ. Прийом варфарину припинити:

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

Визначити МНВ увечері перед операцією і ввести 0,5-1,0 мг вітаміну К₁ перорально або внутрішньовенно, якщо МНВ > 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 із супутнім відновленням прийому варфарину.

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

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

Таблиця 2

День 1-й, якщо базове значення МНВ від 1,0 до 1,3	початкова доза становить 0,2 мг/кг маси тіла
Дні з 2-го по 4-й, якщо значення МНВ:	Підтримуюча доза:
від 1,1 до 1,3	повторити початкову дозу
від 1,4 до 1,9	50 % від початкової дози
від 2,0 до 3,0	50 % від початкової дози
від 3,1 до 3,5	25 % від початкової дози
> 3,5	припинити прийом препарату до досягнення МНВ < 3,5, потім відновити лікування дозою, що становить 50 % від попередньої дози
Підтримуюча терапія, якщо значення МНВ:	Заходи (тижнева доза)
від 1,1 до 1,4	підвищити дозу на 20 %
від 1,5 до 1,9	підвищити дозу на 10 %
від 2,0 до 3,0	без змін
від 3,1 до 3,5	зменшити дозу на 10 %
> 3,5	припинити прийом препарату до досягнення МНВ < 3,5, потім відновити лікування дозою на 20 % меншою від попередньої

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

Ниркова недостатність: рівень вільного варфарину у плазмі крові може бути збільшений при нирковій недостатності і нефротичному синдромі (залежно від інших основних умов, це призводить до підвищення або зниження ефекту). Клінічний статус пацієнта та МНВ слід ретельно контролювати.

Пацієнти з генетичною зміною ферменту: істотне відхилення відповіді МНВ може бути пов'язане з генетичними факторами, зокрема з генетичним зниженням активності ферменту

CYP2C9 і підвищеною чутливістю до ферменту VKOR (фармакологічна мішень варфарину).

У пацієнтів з алелями CYP2C9*2 або CYP2C9*3 знижується метаболізм (S)-варфарину, і тому може потребуватися застосування більш низьких початкових і підтримувальних доз.

Діти. Рішення про призначення препарату дітям приймає педіатр, під наглядом якого і проводиться лікування.

Передозування.

Підвищений рівень МНВ є основним показником передозування варфарину, внаслідок чого збільшується ризик виникнення кровотеч. Підвищення рівня МНВ корелюється з періодом напіврозпаду фактору згортання крові VII. Підвищений рівень МНВ 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. У випадках поступового передозування достатньо припинити лікування. При гострому передозуванні не рекомендується спорожнення шлунка через небезпеку кровотечі, для запобігання всмоктуванню і ентерогепатичній циркуляції варфарину доцільно призначити активоване вугілля.

У разі призначення 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, слід 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

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

Показана швидка відміна (наприклад перед операцією)

МНВ	Рекомендації
------------	---------------------

5,0-9,0 і операція Припинити прийом варфарину і призначити вітамін К від 2 мг до 4 мг
планова перорально. Приблизно за 24 години перед операцією можна дати
додаткову дозу від 1 мг до 2 мг перорально.

Показана дуже швидка відміна

МНВ

Рекомендації

Сильна кровотеча або сильне передозування (напр. МНВ >20,0) 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 повторити введення вітаміну К кожні 12 годин.

Побічні реакції.

Небажані ефекти за частотою виникнення класифікують за такими категоріями: дуже часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ і $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$ і $< 1/100$), рідко ($\geq 1/10000$ і $< 1/1000$), дуже рідко ($< 1/10000$), частота невідома.

З боку крові та лімфатичної системи: часто — кровотечі; нечасто — анемія; рідко — кумариновий некроз, синдром пурпурових пальців, еозинофілія; дуже рідко — васкуліт.

З боку метаболізму та харчування: частота невідома — кальцифілаксія.

З боку травного тракту: часто — блювання, абдомінальний біль, нудота, діарея.

З боку респіраторної системи, органів грудної клітки та середостіння: дуже рідко — кальцифікація трахеї.

З боку гепатобіліарної системи: дуже рідко — підвищення рівня печінкових ферментів, холестатичний гепатит, жовтяниця.

З боку шкіри і підшкірної клітковини: дуже рідко — некроз шкіри, оборотна алопеція, висипання, кропив'янка.

З боку нирок та сечостатевої системи: дуже рідко — нефрит, уролітіаз, тубулярний некроз, пріапізм; частота невідома — антикоагулянтна нефропатія (див. розділ «Особливості застосування»).

З боку судинної системи: частота невідома — емболія холестеринном.

Загальні порушення і реакції у місці введення: дуже рідко — алергічні реакції (зазвичай висипання), свербіж.

У постмаркетинговому періоді внаслідок застосування варфарину спостерігалися такі побічні реакції: зниження гематокриту; гарячка, панкреатит, пурпура, субдуральна гематома, гемоторакс, кровотеча з носа, шлунково-кишкові кровотечі, кровотеча з прямої кишки, блювання кров'ю, мелена, еритематозний набряк шкіри, що призводить до екхімозу, інфаркту та некрозу шкіри, гематурія. Найчастішими проявами побічних реакцій варфарину є крововиливи та кровотечі, зокрема: кровотеча з носа, кровохаркання, гематурія, кровотеча ясен, поява синців, вагінальні кровотечі, крововилив у кон'юнктиву ока, шлунково-кишкові кровотечі, тривалі та рясні кровотечі після оперативних втручань та після травм. Кровотечі можуть мати серйозний характер та призвести до летального випадку, госпіталізації, переливання крові пацієнтам, які знаходились на тривалому антикоагуляційному лікуванні.

На ризик розвитку кровотеч при лікуванні варфарином впливають наступні фактори: похилий вік, висока інтенсивність супутньої антикоагулянтної терапії, наявність в анамнезі інсультів та шлунково-кишкових кровотеч, коморбідні розлади, миготлива аритмія, а також пацієнти з поліморфізмом гена CYP2C9.

Найчастіший фактор ризику для виникнення внутрішньочерепного крововиливу – це нелікована або неконтрольована гіпертензія. Вірогідність кровотечі підвищується, якщо МНВ значно вищий за цільовий рівень. Якщо кровотеча почалася при МНВ, що знаходиться у межах цільового рівня, це означає існування інших супутніх умов, які необхідно дослідити.

Гостре ураження нирок. Після перорального застосування антикоагулянтів може виникнути гостре ураження нирок. Повідомлялося про випадки гострого ураження нирок після застосування варфарину, коли відзначалася гематурія та/або надтерапевтичне значення МНВ, а біопсія нирок показала численні еритроцитарні зліпки в ниркових каналцях.

Кумариновий некроз — рідкісне 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, 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 у малих початкових дозах. Якщо виникає ускладнення, то прийом варфарину слід припинити і продовжувати 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.

Можуть виникати також симетричні пурпурні ураження шкіри пальців і підшов стоп, і такі ураження супроводжуються пекучим болем. Прийом варфарину слід припинити, ураження шкіри зазвичай поступово зникають.

Якщо пацієнт має генетичний поліморфізм ферментів CYP2C9 і VKOR, що збільшує чутливість до варфарину, ймовірність надмірного антикоагулянтного ефекту варфарину підвищується. Це збільшує ризик розвитку геморагічних ускладнень. У таких пацієнтів слід ретельно контролювати рівень гемоглобіну та МНВ.

-

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання. Зберігати у недоступному для дітей місці, в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С.

Упаковка. По 10 таблеток у блістері; по 1, 3 або 10 блістерів у картонній пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. ТОВ «Фарма Старт».

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Україна, 03124, м. Київ, бульвар Вацлава Гавела, 8.

У разі виникнення побічних реакцій або запитань щодо безпеки та ефективності застосування лікарського засобу, просимо звертатися до відділу фармаконагляду ТОВ «АСІНО УКРАЇНА» за адресою: бульвар Вацлава Гавела, 8, м. Київ, 03124, тел/факс: 38 044 281 2333.