

From:

To:

Date: 1/21/2022 2:19:57 AM

Subject:

Attachments: .thmx

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 (Е 132) (для таблеток 3 мг) та пунцовий 4R (Е 124) (для таблеток 5 мг).

Лікарська форма. Таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості:

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

таблетки 5 мг – круглі плоскоциліндричні таблетки рожевого кольору з більш темними вкрапленнями, 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 пункция.

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, ривароксabanом, 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, безафібрат, бікалутамід, цефалексин, цефамандол, цефименоксим, цефметазол, цефоперазон, цефуоксим, цефекоксид, циклофосфамід, циметидин, цiproфлосаксин, даназол, декстропропосифен, (декстро)тироксин, дифлунізал, дигоксин, дисульфірам, диклофенак (ризик кровотеч підвищується, також при застосуванні диклофенаку внутрішньовенно), доксициклін, ентакапон, еритроміцин, езомепразол, етодолак, етопозид, еторикоксид, фенілбутазон, фенофібрат, фепазон, флуконазол, фторурацил, флурбіпрофен, флутамід, флувастатин, флувоксамін, гатифлосаксин, гемфіброзил, грепафлосаксин, протигрипозна вакцина, хінідин, хінін, хлорамфенікол, хлоралгідрат, ібупрофен, іфосфамід, індометацин, альфа- та бета-інтерферони, ітраконазол, ізоніазид, карбоксиуридин, кетоназол, кетопрофен, кеторолак, кларитроміцин, клофібрат, кодеїн, латамоксеф, лефлуномід, лепірудин, левофлосаксин, ловастатин, мефенамова кислота, мелоксикам, метилфенідат, метолазон, метотрексат, метронідазол, міконазол (також гель для застосування у порожнині рота), міртазапін, моксифлосаксин, налідиксинова кислота, напроксен, неоміцин, норфлосаксин, офлосаксин, 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, сульфафеназол, сульафуразол, 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, диклосаксилін, 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, холестирамін, кортикостероїди (великі дози кортикостероїдів збільшують антикоагуляційний ефект), невирапін, прогестерон, трициклічні антидепресанти, сульфанілуринові 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 звіробою. Якщо пацієнт застосовує препарати, що містять звіробій, необхідно визначити МНВ та припинити їх застосування. Слід ретельно контролювати МНВ, оскільки після припинення застосування звіробою 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 лосйону 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.

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.

Одночасне 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		Тижнева доза варфарину
	1,1–1,4	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.

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

ИНСТРУКЦИЯ по медицинскому применению лекарственного средства

**ВАРФАРЕКС®
(VARFAREX)**

Состав:

действующее вещество: warfarin;

1 таблетка содержит 3 мг или 5 мг натрия варфарината (в виде натрия варфарината клатрата);

вспомогательные вещества: лактоза, моногидрат; целлюлоза микрокристаллическая; кросповидон; магния стеарат; индигокармин (Е 132) (для таблеток 3 мг) и пунцовый 4R (Е 124) (для таблеток 5 мг).

Лекарственная форма. Таблетки.

Основные физико-химические свойства:

таблетки 3 мг – круглые плоскоцилиндрические таблетки голубого цвета с более темными вкраплениями, с фаской и риской на одной стороне;

таблетки 5 мг – круглые плоскоцилиндрические таблетки розового цвета с более темными вкраплениями, с фаской и риской на четыре части на одной стороне.

Фармакотерапевтическая группа. Антитромботические средства. Антагонисты витамина К.

Код АТХ В01А А03.

Фармакологические свойства.

Фармакодинамика.

Варфарин относится к группе антикоагулянтов – производных кумарина. Препараты этой группы тормозят образование в печени восстановленной формы витамина К, необходимого для заключительного этапа синтеза целого ряда факторов, участвующих в регуляции процесса свертывания крови: протромбина (II фактор), проконвертина (VII фактор), антигемофилического глобулина В (IX фактор), фактора Стюарта-Пауэра (X фактор), а также протеинов С и S, что приводит к удлинению времени свертывания крови. Варфарин не оказывает прямого действия на уже сформировавшиеся факторы свертывания в системном кровотоке, поэтому от момента приема препарата внутрь до развития эффекта проходит 8-12 часов. Максимальная эффективность препарата наступает на 2-7-ой день (на протяжении этого времени факторы свертывания, которые уже циркулируют в крови, выводятся из организма). После однократного приема длительность действия составляет 5 суток. Из изомеров варфарина S-варфарин приблизительно в 5 раз сильнее, чем R-варфарин.

Фармакокинетика.

Биодоступность перорально примененного варфарина составляет не менее 90 %, и максимальный уровень в плазме достигается в течение 1,2 часа. Одновременный прием пищи замедляет абсорбцию, но не уменьшает ее из-за наличия энтерогепатической циркуляции. Существует известная энтерогепатическая рециркуляция. Варфарин в большой степени связывается с белками плазмы, доля его свободной фракции колеблется от 0,5 % до 3 %. Объем распределения около 0,14 л/кг. Варфарин проходит через плацентарный барьер, выводится с молоком в незначительном количестве. Варфарин метаболизируется в печени. С помощью энзимов CYP2C9 (S-варфарин) и CYP1A2 и CYP3A (R-варфарин) он превращается в неактивные метаболиты, которые выводятся с мочой. Полупериод выведения S-варфарина составляет 18-35 часов, R-варфарина – 20-70 часов.

Клинические характеристики.

Показания.

- Профилактика и лечение тромбоза глубоких вен и эмболии легочной артерии;
- вторичная профилактика инфаркта миокарда и профилактика тромбоэмболических осложнений (инсульт или системная эмболия) после инфаркта миокарда;
- профилактика тромбоэмболических осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий, поражениями сердечных клапанов или с протезированными клапанами сердца;
- профилактика быстропротекающих ишемических атак и инсульта.

Противопоказания.

- Повышенная чувствительность к варфарину и/или к любому вспомогательному веществу препарата;
- клинически установленное кровотечение;
- склонность к кровотечениям (болезнь Виллебранда, гемофилия, тромбоцитопения и нарушения функций тромбоцитов);
- во избежание развития риска тяжелых кровотечений на протяжении 72 часов после обширных оперативных вмешательств, на протяжении 48 часов в послеродовом периоде;
- тяжелая почечная и печеночная недостаточность или цирроз печени;
- неизлеченная или неконтролируемая артериальная гипертензия;
- недавнее интракраниальное кровотечение; состояния, вызывающие интракраниальное кровотечение, например, аневризма мозговых артерий, аневризма аорты;
- склонность к обморокам (падения);
- операции в центральной нервной системе или на глазах;
- желудочно-кишечные или почечные кровотечения и их осложнения;
- дивертикулез;
- злокачественные опухоли;
- варикозное расширение вен пищевода;
- инфекционный эндокардит, перикардит или экссудативный перикардит;
- состояние, при котором терапию невозможно проводить достаточно безопасно (например, деменция, психозы, алкоголизм);
- люмбальная пункция.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий.

Варфарин взаимодействует со многими другими препаратами.

Фибринолитики, такие как стрептокиназа и альтеплаза, противопоказаны пациентам, принимающим варфарин.

Необходимо избегать одновременного применения варфарина или применять с осторожностью под тщательным клиническим и лабораторным контролем с ингибиторами тромбина, нефракционированными гепаринами и их производными, гепарином с низкомолекулярной массой, фондапарином, ривароксабаном, антагонистами рецепторов гликопротеина IIb/IIIa, простаглицлином, ингибиторами обратного захвата серотонина.

Некоторые препараты, например холестирамин, могут влиять на абсорбцию или энтерогепатическую рециркуляцию варфарина. Может быть увеличен (например, противоэпилептические и противотуберкулезные средства) или уменьшен (например, амиодарон или метронидазол) метаболизм варфарина в печени. Может увеличиться свободная фракция варфарина в крови и, при отсутствии печеночной недостаточности, метаболизм и выведение варфарина усиливаются, вызывая понижение эффекта. Препараты, влияющие на тромбоциты и первичный гемостаз (ацетилсалициловая кислота, клопидогрель, тиклопидин, дипиридамол и большинство нестероидных противовоспалительных средств, но не коксибы), могут вызвать фармакодинамическое взаимодействие и предрасположенность пациента к тяжелым кровотечениям. Пенициллины в больших дозах вызывают схожее влияние на первичный гемостаз.

Анаболические стероиды, азапропазон, эритромицин и другие цефалоспорины уменьшают витамин К-зависимый синтез фактора свертывания и потенцируют эффект варфарина. Чрезмерное количество витамина К в пище уменьшает эффект варфарина. Ослабленное всасывание витамина К, например в случае диареи, может усилить эффект варфарина. Пациенты, у которых в пище недостаточно витамина К, зависят от витамина К₂,

производимого кишечными бактериями. У таких пациентов различные антибиотики могут уменьшить синтез витамина К₂, вызывая увеличенный эффект варфарина.

Чрезмерное употребление алкоголя на фоне печеночной недостаточности потенцирует эффект варфарина. Хинин, содержащийся в воде «Тоник», также может вызвать усиление эффекта варфарина.

При необходимости облегчения боли во время применения варфарина рекомендуется парацетамол или опиаты.

Варфарин может усилить эффект пероральных противодиабетических средств, которые являются производными сульфонилмочевины.

При применении варфарина следует избегать приема эрлотиниба, метилфенидата, пероральных контрацептивов.

Антикоагуляционный эффект варфарина усиливают: ацетилсалициловая кислота, аллопуринол, амиодарон, амоксицилин, аргатробан, азапропазон, азитромицин, безафибрат, бикалутамид, цефалексин, цефамандол, цефименоксим, цефметазол, цефоперазон, цефуроксим, цеlexоксид, циклофосфамид, циметидин, ципрофлоксацин, даназол, декстропропексифен, (декстро)тироксин, дифлунизал, дигоксин, дисульфирам, диклофенак (риск кровотечения возрастает, также при применении диклофенака внутривенно), доксицилин, энтакапон, эритромицин, эзомепразол, этодолак, этопозид, эторикоксид, фенилбутазон, фенофибрат, фепазон, флуконазол, фторурацил, флурбипрофен, флутамид, флувастатин, флувоксамин, гатифлоксацин, гемфиброзил, грепафлоксацин, противогриппозная вакцина, хинидин, хинин, хлорамфеникол, хлоралгидрат, ибупрофен, ифосфамид, индометацин, альфа- и бета-интерфероны, итраконазол, изониазид, карбоксиуридин, кетоназол, кетопрофен, кеторолак, кларитромицин, клофибрат, кодеин, латамоксеф, лефлуномид, лепирудин, левофлоксацин, ловастатин, мефенамовая кислота, мелоксикам, метилфенидат, метолазон, метотрексат, метронидазол, миконазол (также гель для применения в полости рта), миртазапин, моксифлоксацин, налидиксиновая кислота, напроксен, неомицин, норфлоксацин, офлоксацин, омепазон, оксифенбутазон, парацетамол (действие проявляется через 1–2 недели непрерывного применения), парексид, пироксикам, прогестин, пропафенон, пропранолол, ритонавир, рофекоксид, рокситромицин, росувастатин, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, симвастатин, сульфазоназол, сульфазоназол, сульфаметоксизол, сульфаметоксизол-триметоприм, сульфипиразон, сульфопрофен, сулиндак, (анаболические и андрогенные) стероидные гормоны, тамоксифен, тегафур, тетрацилин, тиенилиновая кислота, толметин, торемифен, трамадол, трастузумаб, троглитазон, валдекоксид, вальпроовая кислота, венлафаксин, витамин А, витамин Е, зафирлукаст. Лактулоза может потенцировать эффект варфарина при длительном применении.

Антикоагуляционный эффект варфарина уменьшают: ацитретин, аминоглутетимид, азатиоприн, барбитураты, циклоспорин, диклоксацилин, дизопирамид, фенобарбитал, фенитоин, гризеофульвин, хлордiazепоксид, хлорталидон, карбамазепин, клоксацилин, меркаптопурин, месалазин, митотан, нафцилин, примидон, рифампицин, спиронолактон, сукралфат, тразодон, витамин С.

Антикоагуляционный эффект варфарина усиливают или уменьшают: атазанавир, эстрогены, фосампренавир, холестирамин, кортикостероиды (большие дозы кортикостероидов увеличивают антикоагуляционный эффект), невирапин, прогестерон, трициклические антидепрессанты, сульфаниламиды (кумулятивные, возможно, увеличивают его гипогликемическое действие).

Препараты растительного происхождения могут как усиливать действие варфарина, например, гинкго (*Ginkgo biloba*), чеснок (*Allium sativum*), дягель лекарственный (*Angelica sinensis*, содержит кумарины), папайя (*Carica papaya*, механизм неизвестен) и шалфей (*Salvia miltiorrhiza*, замедляет выведение варфарина), так и уменьшать его действие, например, женьшень (*Panax ginseng*). Эффект варфарина может уменьшиться при одновременном применении лекарственных препаратов зверобоя продырявленного (*Hypericum perforatum*). Это действие обусловлено содержащимися в составе зверобоя ферментами, разрушающими варфарин. Поэтому продукты, содержащие зверобой, нельзя комбинировать с варфарином. Ослабляющее действие может сохраняться спустя 2 недели после прекращения применения зверобоя. Если пациент применяет препараты, содержащие зверобой, необходимо определить МНО и прекратить их применение. Следует тщательно контролировать МНО, так как после прекращения применения зверобоя МНО может увеличиться. Может потребоваться подбор доз варфарина.

При лечении варфарином содержание витамина К в пище должно быть по возможности постоянным.

Продукты и растения, богатые витамином К (например, зеленые овощи), ослабляют действие варфарина.

Следует избегать одновременного применения варфарина с соком клюквы, так как антикоагуляционный эффект усиливается.

Во время лечения варфарином после применения лосьона ромашки возможны кровоизлияния на лице.

Поскольку эффект варфарина может изменяться под воздействием значительного количества лекарственных средств, при каждом изменении врачебной терапии нужен дополнительный лабораторный контроль состояния системы свертывания крови пациента.

Особенности применения.

Обязательным условием терапии Варфарексом® является строгое соблюдение приема назначенной дозы препарата.

Для достижения быстрого антитромботического эффекта лечение необходимо начинать с применения гепарина. Затем гепарин комбинировать с варфарином в течение 5–7 дней до достижения целевого уровня Международного нормализованного отношения (МНО) и 2 дней – после.

Необходима особая осторожность и тщательный мониторинг уровня МНО при назначении пациентам, у которых существует риск возникновения серьезных кровотечений (например, при одновременном применении нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), после недавно перенесенного ишемического инсульта, бактериального эндокардита, желудочно-кишечного кровотечения).

Наиболее вероятными факторами риска возникновения кровотечений является высокий уровень антикоагуляции (МНО >4,0), возраст старше 65 лет, нестабильный МНО, недавно перенесенное желудочно-кишечное кровотечение, неконтролируемая артериальная гипертензия, цереброваскулярные заболевания, серьезные болезни сердца, тенденция к падению, анемия, злокачественная опухоль, травма, почечная недостаточность, одновременный прием других лекарственных средств. Всем пациентам, принимающим варфарин, следует регулярно измерять МНО. Пациенты с повышенным риском возникновения кровотечений требуют частого измерения МНО, более тщательного подбора дозы для достижения желаемого МНО и короткой продолжительности терапии. Пациенты должны быть предупреждены о мерах по минимизации риска возникновения кровотечения, а также немедленно сообщать врачу о появлении и симптомах кровотечения.

Чрезвычайно важным является измерение МНО, консультация врача и уменьшение дозы или отмена препарата. Если МНО высокое, снижать дозу или прекращать терапию варфарином. Иногда необходимо продолжить терапию антикоагулянтами. Следует измерять МНО в течение 2-3 дней, чтобы убедиться, что оно снизилось.

Другие антитромбоцитарные лекарственные средства следует применять с особой осторожностью из-за повышенного риска возникновения кровотечения. Антикоагуляция после ишемического инсульта повышает риск вторичного кровоизлияния в мозг. У пациентов с трепетанием предсердий показана длительная терапия варфарином, но риск ранней повторной эмболии низкий, поэтому перерыв в лечении после ишемического инсульта является оправданным. Лечение варфарином следует начать заново через 2-14 дней после ишемического инсульта в зависимости от размера инфаркта и артериального давления. У пациентов с эмболическим инсультом или неконтролируемой артериальной гипертензией лечение варфарином необходимо прекратить на 14 дней.

Перед хирургическими операциями, если нет риска серьезных кровотечений, операция может быть проведена при МНО <2,5. Перед хирургическими операциями, если существует риск серьезного кровотечения, прием варфарина должен быть прекращен за 3 дня до операции.

При необходимости продолжения антикоагулянтной терапии, например при тромбоэмболии, грозящей жизни, МНО следует снизить до <2,5 и начать терапию гепарином.

Если операция необходима и прием варфарина невозможно прекратить за 3 дня до операции, отмену антикоагуляции следует проводить с помощью низких доз витамина К.

Восстановление терапии варфарином зависит от риска возникновения послеоперационного кровотечения.

Прием варфарина не следует прекращать перед рутинными стоматологическими операциями, такими как удаление зуба.

Лечение пациентов с язвенной болезнью желудка следует проводить с особой осторожностью, учитывая высокий риск возникновения кровотечения. Такие пациенты должны регулярно обследоваться и быть проинформированы о том, как распознать кровотечение и какие необходимо принять меры в случае возникновения кровотечения.

Пациенты, страдающие алкоголизмом, а также пациенты с деменцией могут быть не способны придерживаться необходимого режима приема варфарина. В случае потребления большого количества алкоголя увеличивается опасность гипотромбинемии и развития кровотечений.

Резистентность к варфарину является очень редко наблюдаемым явлением. Для достижения терапевтического эффекта резистентным пациентам необходимы в 5–20 раз большие дозы варфарина. При плохой ответной реакции пациента на применение варфарина следует исключить другие наиболее вероятные причины: несоответствие пациента, взаимодействие с другими препаратами и продуктами питания, а также лабораторные ошибки.

Для предотвращения кумаринового некроза пациентов с врожденным дефицитом антитромботического белка C или S сначала следует лечить гепарином. Последующая начальная насыщающая доза варфарина не должна превышать 5 мг в сутки. Применение гепарина следует продолжать 5–7 дней, как описано ранее.

Пациенты с мутацией гена, который кодирует фермент CYP2C9, имеют более длительный полупериод выведения варфарина. Такие пациенты требуют более низких доз препарата, так как при приеме обычных терапевтических доз повышается риск кровотечений.

Влияние таких факторов как потеря массы тела, острое заболевание, прекращение курения могут усилить эффект варфарина, поэтому может потребоваться снижение дозы. Увеличение массы тела, диарея и рвота наоборот снижают эффект варфарина, поэтому может потребоваться увеличение дозы.

Пожилые пациенты: при лечении следует соблюдать особую осторожность. Лечение следует начинать с осторожностью. Необходимо убедиться в соответствии пациента и его способности следовать строгим указаниям врача. Печеночный метаболизм варфарина и синтез факторов свертывания крови у пожилых пациентов замедляется. Это может легко вызвать чрезмерный эффект варфарина.

Одновременное применение других препаратов: следует учитывать для предотвращения вредного взаимодействия.

Гипертиреоз, лихорадка и декомпенсированная сердечная недостаточность могут усилить эффект варфарина. При гипотиреозе эффект варфарина может быть меньше.

Печеночная недостаточность: средняя печеночная недостаточность усиливает эффект варфарина.

Почечная недостаточность и нефротический синдром повышают концентрацию свободной фракции варфарина в плазме, что в зависимости от побочных заболеваний пациента может как увеличить, так и уменьшить эффект варфарина.

Во всех случаях необходимо тщательное наблюдение за клиническим состоянием пациента и показателями МНО.

Кровотечение является главным побочным эффектом терапии варфарином, поэтому необходимо постоянное определение отношения риска кровотечения и потенциальной пользы.

Таблетки Варфарекс® 3 мг и 5 мг содержат лактозу, поэтому этот препарат не следует применять пациентам с редкой врожденной непереносимостью галактозы, дефицитом *Lapp* лактазы или мальабсорбцией глюкозы-галактозы.

Таблетки Варфарекс® 5 мг содержат краситель пунцовый 4R (E 124), который может вызывать аллергические реакции.

Применение в период беременности или кормления грудью.

Препарат противопоказан беременным в связи с его тератогенным действием, возможностью развития кровотечений у плода и его гибелью. Опасность применения варфарина для плода следует тщательно оценить касательно риска для матери в случае неприменения варфарина. Антитромботическую терапию в период беременности следует проводить индивидуально под тщательным наблюдением соответствующих специалистов.

Варфарин проникает в грудное молоко в незначительном количестве и практически не влияет на свертывание крови у ребенка, поэтому препарат можно применять в период кормления грудью.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами.

Таблетки Варфарекс® 3 мг и 5 мг не влияют на способность управлять автотранспортом и обслуживать механизмы.

Способ применения и дозы.

Варфарекс® необходимо применять в одно и то же время.

Дозу Варфарекса® определяет врач для каждого пациента индивидуально, руководствуясь показателями МНО протромбина.

Диапазон целевого МНО при терапии пероральными антикоагулянтами.

Профилактика тромбоэмболических осложнений у пациентов с протезированными клапанами сердца: МНО – 2,5–3,5. Другие показания: МНО – 2,0–3,0.

Взрослые. Пациентам с нормальной массой тела и исходным МНО ниже 1,2 следует применять 10 мг/сутки варфарина (2 таблетки по 5 мг) в течение 3-х дней. Дальнейшие дозы, принимая во внимание уровень МНО в 4-й день, представлены в таблице 1.

Рекомендуемая начальная доза для амбулаторных пациентов и пациентов с врожденным дефицитом С или S белка составляет 5 мг/сутки варфарина (*) в течение 3-х дней. Дальнейшие дозы, принимая во внимание уровень МНО в 4-й день, представлены в таблице 1.

Пожилые пациенты, пациенты с пониженной массой тела.

Рекомендуемая начальная доза составляет 5 мг/сутки варфарина (*) в течение 2-х дней. Дальнейшие дозы, принимая во внимание уровень МНО в 3-й день, представлены в таблице 1.

Пациенты с исходным МНО выше 1,2, пациенты с заболеваниями или которые применяют препараты, влияющие на эффективность терапии антикоагулянтами. Рекомендуемая начальная доза составляет 5 мг/сутки варфарина (*) в течение 2-х дней. Дальнейшие дозы, принимая во внимание уровень МНО в 3-й день, представлены в таблице 1.

Таблица 1

День	МНО	Доза варфарина, мг/сутки
1	-	10 (5,0*)
2	-	10 (5,0*)
3	< 2,0 2,0–2,4 2,5–2,9 3,0–3,4 3,5–4,0 > 4,0	10 (5,0*) 5 3 2,5 1,5 пропустить один день
4 6	< 1,4 1,4–1,9 2,0–2,4 2,5–2,9 3,0–3,9 4,0–4,5 > 4,5	10 7,5 5 4,5 3 пропустить один день, потом 1,5 пропустить два дня, потом 1,5
7	1,1–1,4 1,5–1,9 2,0–3,0 3,1–4,5	Недельная доза варфарина Увеличить на 20 % Увеличить на 10 % Дозу не менять Уменьшить на 10 %

> 4,5

Пропустить до МНО < 4,5, затем продолжить с дозой, меньшей на 20 %

Длительность курса лечения определяется индивидуально (от 6-ти недель до применения на протяжении всей жизни). В случае возникновения толерантности к действию Варфарекса® дозы последнего допускается повышать в 2–10 раз. Абсолютно необходимым является строгое соблюдение рекомендаций врача относительно применения препарата и тщательный лабораторный контроль за показателями свертывания крови.

МНО следует измерять каждый день до достижения стабильного целевого уровня МНО, обычно это происходит в течение 5–6 дней с начала лечения. Далее интервал между измерениями МНО удлинять по неделе до достижения 4-недельного интервала. Интервал между измерениями должен быть меньше 4 недель, если результаты МНО сильно отличаются или у пациентов имеется заболевание печени или какое-либо другое заболевание, влияющее на всасывание витамина К. Начало применения новых препаратов или прекращение применения старых требует более частого определения МНО. При длительном лечении изменять недельную дозу варфарина (общая доза варфарина, которую пациент получает в течение недели) в соответствии с таблицей 1. При необходимости изменения дозы следующее измерение МНО проводить через 1 или 2 недели. Затем интервал опять можно постепенно увеличивать до 4 недель.

В случае необходимости быстрого антитромботического эффекта рекомендуется начинать лечение с введения гепарина. Затем введение гепарина продолжать с одновременным приемом варфарина на протяжении 5–7 дней, пока МНО не будет сохраняться на целевом уровне, на протяжении как минимум 2-х дней.

Плановые операции. Перед-, при- и послеоперационная антикоагулянтная терапия осуществляется следующим образом.

Определить МНО за неделю до плановой операции.

За 1–5 дней до операции прекратить прием варфарина. Если у пациента высокий риск тромбозов, профилактически ввести подкожно низкомолекулярный гепарин.

Прекращение применения варфарина зависит от МНО. Прием варфарина прекращать:

- за 5 дней до операции, если МНО > 4,0;
- за 3 дня до операции, если МНО – 3,0–4,0;
- за 2 дня до операции, если МНО – 2,0–3,0.

Вечером перед операцией определить МНО. Если МНО > 1,8, перорально или внутривенно ввести 0,5–1,0 мг витамина К₁. В операционный день оценить инфузию нефракционированного гепарина или профилактическое введение низкомолекулярного гепарина.

На протяжении 5–7 дней после операции одновременно с возобновлением терапии варфарином продолжить подкожное введение низкомолекулярного гепарина.

При малых операциях возобновить применение варфарина в обычной поддерживающей дозе вечером операционного дня, при больших операциях – в день, когда необходимо возобновить энтеральное питание.

Дети. Терапию антикоагулянтами у детей проводить по назначению и под наблюдением педиатров. Дозу можно подобрать в соответствии с таблицей 2.

Таблица 2

1-й день	Если базовое значение МНО от 1,0 до 1,3, то начальная доза составляет 0,2 мг/кг массы тела, при нарушении функции печени – 0,1 мг/кг массы тела
----------	---

Дни насыщения со 2-го по 4-й, если значение МНО: от 1,1 до 1,3 от 1,4 до 1,9 от 2,0 до 3,0 от 3,1 до 3,5 > 3,5	Поддерживающая доза: повторить дозу насыщения 50 % от начальной дозы 50 % от начальной дозы 25 % от начальной дозы дождаться достижения МНО <3,5, затем возобновить лечение дозой, составляющей 50 % от предыдущей дозы
Поддерживающая терапия, если МНО: от 1,1 до 1,4 от 1,5 до 1,9 от 2,0 до 3,0 от 3,1 до 3,5 > 3,5	Действия (недельная доза): увеличить на 20 % увеличить на 10 % дозу не менять уменьшить на 10 % дождаться достижения МНО <3,5, затем возобновить лечение дозой, на 20 % меньше, чем предыдущая доза

Передозировка.

Симптомы: кровотечения, кровоточивость.

Лечение: в легких случаях при постепенной передозировке обычно достаточно снижения дозы или прекращения лечения варфарином до возвращения МНО к целевому уровню. При острой передозировке препаратом опустошение желудка не рекомендуется из-за риска кровотечения. Следует повторно применять активированный уголь для избегания абсорбции и энтерогепатической рециркуляции варфарина. При применении активированного угля парентерально (в/в) следует ввести витамин К. При развитии кровотечения действие варфарина следует прекратить, применяя витамин К (внутривенно в дозе 5–10 мг), концентрат фактора свертывания или свежую замороженную плазму. При необходимости дальнейшей антикоагуляции следует избегать применения витамина К в дозе более 10 мг. В противном случае пациент может быть резистентным к терапии варфарином в течение 2-х недель. Рекомендации по лечению передозировки представлены в таблице 3.

Таблица 3

Уровень МНО	Рекомендации
<i>При отсутствии клинически значимого кровотечения</i>	
< 5,0	Пропустить следующую дозу варфарина и возобновить терапию меньшей дозой после нормализации МНО
5,0 9,0	Пропустить следующие 1 2 дозы варфарина и возобновить терапию меньшей дозой после нормализации МНО или пропустить следующую дозу и перорально применить 2,5 мг витамина К
> 9,0	Прекратить применение варфарина и перорально применить 3,0 5,0 мг витамина К
<i>При необходимости быстрого прекращения действия варфарина (например, перед операцией)</i>	

5,0 9,0 и планированная операция	Прекратить применение варфарина и применить перорально 2,0–4,0 мг витамина К примерно за 24 часа до процедуры, дополнительно позже можно применить перорально еще 1,0–2,0 мг витамина К
<i>При необходимости очень быстрого прекращения действия варфарина</i>	
Тяжелая передозировка (МНО>20,0) или серьезное кровотечение	Медленная внутривенная инфузия 10 мг витамина К. В зависимости от срочности ситуации можно применять свежемороженную плазму или комплекс протромбина. При необходимости через каждые 12 часов можно повторять введение витамина К

Побочные реакции.

Ниже приведены нежелательные побочные реакции, о которых сообщалось.

Со стороны нервной системы: субдуральная гематома, лихорадка.

Со стороны кровеносной и кроветворной системы: геморрагия, кумариновый некроз, окрашивание пальцев ног в пурпурный цвет, пурпура, эозинофилия, васкулит, анемия, снижение гематокрита.

Со стороны дыхательной системы, грудной клетки и средостения: кальцификация трахеи, гемоторакс.

Со стороны желудочно-кишечного тракта: тошнота, рвота, рвота кровью, диарея, боль в области живота, желудочно-кишечное кровотечение, кровотечение из прямой кишки, мелена.

Со стороны гепатобилиарной системы: обратимое повышение активности ферментов печени, холестатический гепатит, желтуха.

Со стороны кожи и подкожной ткани: обратимая алопеция, высыпания, крапивница, зуд, экзема, эритематозный отек кожи, приводящий к экхимозу, инфаркту и некрозу кожи.

Со стороны мочеполовой системы: гематурия, приапизм.

Общие: аллергические реакции (обычно в виде высыпаний на коже), нефрит, уrolитиаз, тубулярный некроз.

Наиболее частыми побочными явлениями варфарина являются кровотечения и кровоизлияния, в частности: незначительные носовые кровотечения и кровотечения из десен, подкожные кровоизлияния; редко – внутричерепные, желудочно-кишечные кровотечения. Наиболее частый фактор риска интракраниального кровотечения – неизлеченная или неконтролируемая гипертензия. Возможность кровотечения возрастает, если МНО значительно выше целевого уровня. Если кровотечение началось при МНО на желаемом целевом уровне, то обычно имеется побочное заболевание или состояние, требующее исследования. Даже в случае незначительного кровотечения необходимо проинформировать об этом врача.

Кумариновый некроз – редкое осложнение при лечении варфарином. Некроз обычно начинается с опухания кожи нижних конечностей или ягодич, которые потемнели, а также в других местах. Позже поражения становятся некротическими. В 90 % случаев некроз развивается у женщин; поражения наблюдаются с 3-го по 10-й день приема препарата, и этиология предполагает дефицит белка С или S. Врожденная недостаточность этих белков может быть причиной осложнений, поэтому прием варфарина следует начинать одновременно с введением гепарина и малыми начальными дозами препарата. Если возникает осложнение, то прием варфарина прекратить и продолжить введение гепарина до заживления или рубцевания поражений.

Окрашивание пальцев ног в пурпурный цвет – еще более редкое осложнение при терапии варфарином. Пациенты – обычно мужчины с атеросклерозом. Варфарин вызывает геморрагии атероматозных бляшек, приводящие к микроэмболиям. Возникают симметричные пурпурные поражения кожи пальцев и подошв стоп, сопровождающиеся жгучей болью. При прекращении приема варфарина указанные симптомы постепенно исчезают.

В редких случаях получены сообщения о следующих побочных действиях: системная микроэмболизация холестерина, боль в животе, панкреатит, изменение вкуса, летаргия, слабость, головная боль, головокружение, парестезия, зуд, отек, лихорадка, лейкопения.

Побочные действия у детей аналогичны взрослым. Умеренное кровотечение – существенное побочное действие. Редко возникают высыпания, алоpecia и некроз кожи. При длительном применении развивается остеопения.

Срок годности. 5 лет.

Не применять после окончания срока годности, указанного на упаковке.

Условия хранения.

Хранить в защищенном от света месте при температуре не выше 25 °C.

Хранить в недоступном для детей месте.

Упаковка.

По 30 или 100 таблеток в контейнере; по 1 контейнеру в пачке из картона.

Категория отпуска. По рецепту.

Производитель.

АО «Гриндекс».

Местонахождение производителя и адрес места осуществления его деятельности.

Ул. Крустпилс, 53, Рига, LV-1057, Латвия.

Тел./факс: +371 67083205 / +371 67083505.

Эл. почта: grindeks@grindeks.lv