

From:

To:

Date: 1/21/2022 3:38:46 AM

Subject:

Attachments: .wmf
.thmx

І Н С Т Р У К Ц І Я

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 блакитного кольору, з вкрапленнями, круглої форми, з плоскою поверхнею з односторонньою насічкою у формі хреста; з двоопуклою поверхнею та рискою – 3 мг.

Фармакотерапевтична група. Антитромботичні засоби. Антагоністи вітаміну К.

Код АТХ В01А А03.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

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

Концентрація цих компонентів у крові знижується і процес згортання уповільнюється. Початок протизгортальної дії спостерігається через 32 - 72 години після початку прийому препарату із розвитком максимального ефекту на 5 - 7 добу від початку застосування препарату. Після припинення застосування препарату відновлення активності вікасол-залежних факторів згортання крові відбувається протягом 4 - 5 днів.

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

Фармакокінетика.

Всмоктування. Препарат швидко всмоктується з травного тракту. Залежить від індивідуальних особливостей пацієнта.

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

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

Виведення. Метаболіти варфарину виводяться з жовчю, реабсорбуються у травному тракті та виділяються з сечею. Період напіввиведення становить від 20 до 60 годин. Для R-енантіомера період напіввиведення становить від 37 до 89 годин, а для S-енантіомера - від 21 до 43 годин.

Клінічні характеристики.

Показання.

Профілактика та лікування тромбозів 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 з фібриляцією передсердя, ураженнями серцевих клапанів або з протезованими клапанами серця.

Профілактика швидкоминучих ішемічних атак та інсульту.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до варфарину або до будь-яких компонентів препарату; клінічно встановлена кровотеча; схильність до кровотеч (гемофілія, хвороба Віллебранда, тромбоцитопенія та порушення функції 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 та цироз печінки; нелікована або неконтрольована артеріальна гіпертензія; нещодавній геморагічний інсульт; стан здоров'я, що зумовлює внутрішньочерепний крововилив, наприклад аневризма мозкових артерій, аневризма аорти; тенденція 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; ендокардит або перикардит (у тому числі ексудативний).

Стан, при якому терапію не можна проводити достатньо безпечно (наприклад психози, деменція, алкоголізм).

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

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

Пацієнти, які отримують лікування варфарином, не повинні застосовувати препарати (в тому числі препарати рослинного походження), що містять *hypericum perforatum* (звіробій звичайний), оскільки їх сумісне застосування спричинює зниження концентрації варфарину

в плазмі крові, що призводить до зниження клінічного ефекту (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

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

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

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

Фармакокінетичні взаємодії.

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

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

Значна кількість лікарських засобів вступає в дію з пероральними антикоагулянтами.

Найважливіші з них: антибіотики широкого спектру дії, саліцилати, нестероїдні протизапальні засоби, клофібрат, барбітурати, фенітоїн, пероральні протидіабетичні препарати.

Варфарин у поєднанні з нестероїдними протизапальними препаратами значною мірою підвищує небезпеку кровотечі. Це також стосується інших інгібіторів агрегації тромбоцитів, таких як дипіридамо́л та вальпроєва кислота. Подібних комбінацій треба уникати.

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

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

Послаблення дії варфарину буває при сумісному застосуванні його з барбітуратами,

вітаміном К, що міститься у харчових продуктах (наприклад, капуста, авокадо, броколі та шпинаті) глутетимідом, гризеофульвіном, диклоксациліном, карбамазепіном, міансеріном, ретиноїдами, рифампіцином, сукралфатом, феназоном, холестаміном, бозентаном, апрепітантом, ритонавіром, азатіоприном, невірапіном, аміноглутетимідом, фенобарбіталом.

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

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

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

Посилювати дію варфарину може також хінін, який присутній у тонізуючих напоях.

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

Їжа, яка містить велику кількість вітаміну К (наприклад, зелені овочі), послаблює дію варфарину.

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

При сумісному застосуванні 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 ІІb/ІІІa, простагліну, інгібіторів зворотнього захоплення серотоніну, ерлотинібу, метилфенідату, пероральних контрацептивів. Якщо це неможливо, ці лікарські засоби слід призначати з обережністю під посиленням клінічним і лабораторним контролем. Гостре вживання алкоголю у великій кількості може сповільнити метаболізм варфарину та підвищити МНІ.

Хронічне вживання алкоголю може прискорити метаболізм варфарину.

Лактулоза може потенціювати ефект варфарину при довготривалому застосуванні.

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

Особливості застосування.

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

Обов'язковою умовою терапії Варфарином-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.

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

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

Ризик кровотеч, особливо з боку травного тракту, збільшується при одночасному застосуванні варфарину з ацетилсаліциловою кислотою та НПЗЗ.

Необхідна особлива обережність та ретельний моніторинг рівня МНІ при призначенні пацієнтам, у яких існує ризик виникнення серйозних кровотеч. Найімовірнішими факторами ризику виникнення кровотеч є високий рівень антикоагуляції (МНІ > 4,0); вік від 65 років; нестабільний МНІ; нещодавно перенесені шлунково-кишкова кровотеча, ішемічний інсульт, бактеріальний ендокардит; пептична виразка шлунка; цереброваскулярні захворювання; серйозні хвороби серця; анемія; травма; ниркова недостатність; супутній прийом інших лікарських засобів (наприклад, НПЗЗ). Усім пацієнтам, які приймають варфарин, слід регулярно вимірювати МНІ, що є надзвичайно важливим. Пацієнти з підвищеним ризиком виникнення кровотеч потребують частішого вимірювання МНІ, ретельнішого підбору дози для досягнення бажаного МНІ і коротшої тривалості терапії. Якщо МНІ високий, слід знижувати дозу або припинити терапію варфарином. Іноді необхідна реверсна терапія антикоагулянтами. МНІ необхідно вимірювати протягом 2-3 днів, щоб упевнитись у його зниженні. Інші антитромбоцитарні лікарські засоби слід застосовувати з особливою обережністю через підвищений ризик виникнення кровотечі.

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.

Необхідні обов'язкова консультація лікаря та спостереження при плануванні хірургічних втручань. Хірургічні операції можливі у випадках з МНІ < 2,5, якщо немає ризику виникнення серйозної кровотечі. Перед хірургічними операціями, якщо існує ризик серйозної кровотечі, прийом варфарину необхідно припинити за 3 дні до операції. При необхідності продовження антикоагулянтної терапії, наприклад, при тромбоемболії, що

загрожує життю, МНІ необхідно 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.

У пацієнтів зі спадковою недостатністю антитромботичного протеїну С на початку терапії варфарином існує ризик розвитку некрозу шкіри.

У таких пацієнтів терапію необхідно розпочинати без навантажувальної дози варфарину, навіть якщо пацієнту вводять гепарин. Пацієнтам зі спадковою недостатністю антитромботичного протеїну S також рекомендується розпочинати терапію варфарином повільно.

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

Лікування пацієнтів літнього віку необхідно проводити з особливою обережністю у зв'язку зі зниженим метаболізмом у печінці та зниженим синтезом факторів згортання крові. Унаслідок цього може легко виникнути надмірний ефект варфарину.

Необхідно також упевнитись у здатності пацієнта дотримуватись суворих правил при прийомі препарату.

Гіпертиреоз, гарячка і декомпенсована серцева недостатність можуть посилювати ефект варфарину. При гіпотиреозі ефект варфарину може бути

знижений. У пацієнтів з помірною печінковою недостатністю ефект варфарину посилюється. У разі ниркової недостатності або нефротичного синдрому підвищується рівень вільної фракції варфарину у плазмі крові, яка залежно від супутніх захворювань може призводити до посилення або до зниження ефекту варфарину. У всіх цих випадках слід здійснювати моніторинг клінічного стану пацієнта і рівня МНІ.

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.

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.

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 тиждень), і навіть після цього він може бути причиною порушень у розвитку центральної нервової системи. Дані порушення характеризуються смугастістю хряща на рентгенівських знімках (зокрема на хребті та довгих трубчастих кістках), маленькими пальцями та руками, атрофією зорового нерва, мікроцефалією, олігофренією та затримкою росту, катарактою, що може призвести до повної або часткової сліпоті. 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 першому триместрі та протягом останніх чотирьох тижнів вагітності (див. розділ «Протипоказання») Небезпеку прийому варфарину для плода слід ретельно оцінювати щодо ризику для матері у разі незастосування варфарину.

Антитромботичну терапію у період вагітності слід проводити індивідуально під ретельним спостереженням відповідних фахівців.

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

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

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

Спосіб застосування та дози.

Оптимальна доза препарату встановлюється індивідуально для кожного пацієнта з урахуванням стану системи згортання крові. Для стандартизації результатів визначення протромбінового часу рекомендується використовувати МНІ, що враховує вплив використовуваного тромбoplastину на величину протромбінового часу.

Цільовий рівень МНІ для пероральної антикоагулянтної терапії.

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

Інші показання: МНІ 2,0-3,0.

Дорослі: пацієнтам з нормальною масою тіла і спонтанним МНІ нижче 1,2 призначати 10 мг варфарину протягом трьох наступних днів. Потім дозу розрахувати за наведеною нижче таблицею відповідно до вимірювань МНІ на четвертий день.

У пацієнтів зі спадковою недостатністю протейну С або S рекомендована початкова доза становить 5 мг варфарину протягом трьох наступних днів. Потім дозу розраховувати за наведеною нижче таблицею відповідно до вимірювань МНІ 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 МНІ вище 1,2 або тих, які мають супутні захворювання або одержують будь-які лікарські препарати, що впливають на ефективність антикоагулянтної терапії, рекомендована початкова доза становить 5 мг варфарину протягом двох наступних днів. Потім доза розраховується за наведеною нижче таблицею відповідно до вимірювань МНІ на третій день.

Таблиця 1

День	МНІ	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 МНІ не стане < 4,5, потім продовжувати лікування дозою, зменшеною на 20 %.

Вимірювання МНІ проводити щодня, поки не буде досягнуто стабільного цільового рівня, який зазвичай встановлюється на 5-6-й день лікування. Потім

вимірювання МНІ проводити щотижня, досягаючи 4-тижневого інтервалу. У разі великих відхилень у рівні МНІ або у пацієнтів із захворюваннями печінки або захворюваннями, що впливають на всмоктування вітаміну К, інтервали вимірювань можуть бути менше 4 тижнів. Призначення нових або відміна лікарських препаратів, що раніше приймалися, вимагає проведення додаткових вимірювань МНІ. При тривалій терапії коригування проводиться до тижневої дози варфарину відповідно до наведеної вище таблиці. Якщо доза вимагає корекції, то наступне вимірювання МНІ слід проводити через 1 або 2 тижні після корекції. Після цього вимірювання тривають до досягнення 4-тижневих інтервалів.

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 МНІ від 1,0 до 1,3, то початкова доза становить 0,2 мг/кг маси тіла; 0,1 мг/кг маси тіла при порушенні функції печінки
Дні з 2-го по 4-й, якщо значення МНІ:	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 МНІ < 3,5, потім відновити лікування дозою, що становить 50 % від попередньої дози
Підтримуюча терапія, якщо значення МНІ:	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 МНІ < 3,5, потім відновити лікування дозою на 20 % меншою від попередньої

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

Визначити МНІ за тиждень до призначеної операції.

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

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

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

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

Продовжити підшкірне введення низькомолекулярного гепарину протягом 5-7 днів після операції з супутнім відновленням прийому варфарину. Продовжити прийом варфарину зі звичайної підтримуючої дози того ж дня увечері після невеликих операцій і вдень, коли пацієнт починає отримувати ентеральне харчування після великих операцій.

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

Передозування.

Підвищений рівень МНІ є показником передозування варфарином, внаслідок цього збільшується ризик виникнення кровотеч. Зменшення вдвічі фактору згортання крові IV вказує на підвищення МНІ. Підвищений рівень МНІ проявляється протягом 24 годин і досягає максимального значення протягом 36-72 годин після прийому препарату.

Клінічні прояви починають з'являтися 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 болі у спині, кровоточивість губ, кровоточивість слизових оболонок, болі у животі, блювання і петехія.

У подальшому можуть виникати центральний параліч внаслідок кровотеч, рясні кровотечі і летальний наслідок.

Лікування. Симптоматична та підтримуюча терапія при передозуванні. У випадках поступового передозування при незначних кровотечах необхідно зменшити дозу препарату або припинити лікування на короткий термін до досягнення цільового рівня МНІ. При гострому передозуванні не рекомендується спорожнення шлунка через небезпеку кровотечі, для запобігання всмоктуванню доцільно призначити активоване вугілля.

У разі тяжкої кровотечі призначити вітамін К (внутрішньовенно у дозі 5-10 мг), переливання концентрату факторів згортання, свіжозамороженої плазми або крові.

При кровотечах, що загрожують життю, – переливання концентрату факторів протромбінового комплексу, або свіжозамороженої плазми, або цільної крові. Оскільки період напіввиведення варфарину становить 20-60 годин, необхідно спостерігати за пацієнтом протягом тривалого часу.

При терапії передозування вживати таких заходів:

При відсутності клінічно значущої кровотечі	
Рівень МНІ	Рекомендації
<5,0	Пропустити наступну дозу варфарину і відновити терапію нижчою дозою при досягненні цільового рівня МНІ.
5,0-9,0	Пропустити 1-2 дози варфарину і відновити терапію нижчою дозою при досягненні цільового рівня МНІ або пропустити 1 дозу варфарину і призначити вітамін К 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)	
Рівень МНІ	Рекомендації
5,0-9,0 і операція планова	Припинити прийом варфарину і призначити вітамін К від 2 мг до 4 мг перорально. Приблизно за 24 години перед операцією можна дати додаткову дозу від 1 мг до 2 мг перорально.

Показана дуже швидка відміна	
Рівень МНІ	Рекомендації
Сильна кровотеча або сильне передозування (напр МНІ >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.

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.

Рівень гемоглобіну та МНІ необхідно ретельно контролювати.

Інші побічні реакції, які можуть виникати при лікуванні варфарином.

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

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

З боку травного тракту: нечасто – блювання, абдомінальний біль, нудота, діарея; дуже рідко – мелена.

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

З боку шкіри і підшкірних тканин: рідко – екзема, васкуліт, некроз шкіри, алопеція, висипання, кропив'янка, свербіж; частота невідома – кальцифілаксія.

З боку сечостатевої системи: рідко – нефрит, уролітіаз, тубулярний некроз.

З боку серцево-судинної системи: рідко – синдром пурпурових пальців; дуже рідко – емболія холестеринном.

З боку імунної системи: часто – реакції підвищеної чутливості.

Відомо, що у постмаркетинговому періоді внаслідок застосування варфарину спостерігались наступні побічні реакції: зниження гематокриту; гарячка; кальцифікація трахеї; холестатичний гепатит, панкреатит; пріапізм; алергічні реакції; пурпура. Черепно-мозкова кровотеча, субдуральна гематома; гемоторакс, кровотеча з прямої кишки, блювання кров'ю, мелена. Найчастіший фактор ризику для виникнення внутрішньочерепного крововиливу – це нелікована або неконтрольована гіпертензія. Вірогідність кровотечі підвищується, якщо МНІ значно вищий за цільовий рівень. Якщо кровотеча почалася при МНІ, що знаходиться у межах цільового рівня, це означає існування інших супутніх умов, які необхідно дослідити. Навіть у випадку незначної кровоточивості необхідно про це проінформувати лікаря.

Еритематозний набряк шкіри, що призводить до екхімозу, інфаркту та некрозу шкіри.

Кумариновий некроз. 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 припиняти 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.

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 ефектів та запитань щодо безпеки 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.