

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату
ВАРФАРИН ОРІОН
(WARFARINORION)

Склад:

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

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

Лікарська форма. Таблетки.

Фармакотерапевтична група. Антитромботичні засоби. Антагоністи вітаміну К.
Код АТСВ01А А03.

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікування і профілактика тромбозів глибоких вен і 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.

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

Спосіб застосування та дози.

Цільовий рівень МНІ (Міжнародний Нормалізаційний Індекс) для пероральної антикоагулянтної терапії: Профілактика тромбоемболічних ускладнень у пацієнтів з протезованими клапанами серця: МНІ 2,5-3,5. Інші показання: МНІ 2,0-3,0.

Дорослі: пацієнтам з нормальною вагою і спонтанним МНІ нижче 1,2 призначають 10 мг варфарину протягом трьох послідовних днів. Потім доза розраховується відповідно до наведеної нижче таблиці, заснованої на вимірюванні МНІ на четвертий день.

«In open cage» і у пацієнтів зі спадковою недостатністю протейну С або S рекомендована початкова доза становить 5 мг варфарину протягом трьох послідовних днів. Потім доза розраховується відповідно до наведеної нижче таблиці, заснованої на вимірюванні МНІ на четвертий день.

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

День	МНІ	Доза варфарину, мг/день
1	—	10 (5*)
2	—	10 (5*)

3	<2 від 2 до 2,4 від 2,5 до 2,9 від 3 до 3,4 від 3,5 до 4 >4	10 (5*) 5 3 2,5 1,5 Пропустити один день
4–6	<1,4 від 1,4 до 1,9 від 2 до 2,4 від 2,5 до 2,9 від 3 до 3,9 від 4 до 4,5 >4,5	10 7,5 5 4,5 3 Пропустити один день, потім 1,5 Пропустити два дні, потім 1,5
7	Від 1,1 до 1,4 від 1,5 до 1,9 від 2 до 3 від 3,1 до 4,5 >4,5	Тижнева доза варфарину: Підвищується на 20 % Підвищується на 10 % Доза зберігається Знижується на 10 % Пропустити доки МНІ не стане <4,5, потім продовжувати лікування дозою, зменшеною на 20 %

Вимірювання МНІ проводиться щодня, поки не буде досягнутий стабільний цільовий рівень, який зазвичай встановлюється на 5-6-й день лікування. Потім вимірювання МНІ проводять щотижня, досягаючи 4-тижневого інтервалу. У разі великих відхилень у рівні МНІ або у пацієнтів із захворюваннями печінки або захворюваннями, що впливають на всмоктування вітаміну К, інтервали вимірювань можуть бути менше 4 тижнів. Призначення нових або відміна лікарських препаратів, що раніше приймалися, вимагає проведення додаткових вимірювань МНІ. При тривалій терапії корегування проводиться до тижневої дози варфарину відповідно до наведеної вище таблиці. Якщо доза вимагає корекції, то наступне вимірювання МНІ слід проводити через 1 або 2 тижні після корекції. Після цього вимірювання тривають до досягнення 4-тижневих інтервалів.

Діти: терапія антикоагулянтами у дітей проводиться під спостереженням педіатрів. Дози підбираються відповідно до наведеної нижче таблиці.

День 1, якщо спонтанний МНІ від 1 до 1,3	Початкова доза: 0,2 мг/кг маси тіла 0,1 мг/кг маси тіла при порушенні функції печінки
Дні з 2 по 4, якщо значення МНІ: від 1,1 до 1,3 від 1,4 до 1,9 від 2 до 3 від 3,1 до 3,5 >3,5	Підтримуюча доза: повторити початкову дозу 50 % від початкової дози 50 % від початкової дози 25 % від початкової дози Припинити введення препарату до досягнення МНІ <3,5, потім відновити лікування дозою, що становить 50 % від попередньої дози
Підтримуюче лікування, якщо значення МНІ: від 1,1 до 1,4 від 1,5 до 1,9 від 2 до 3 від 3,1 до 3,5 >3,5	Дії Підвищити тижневу дозу на 20 % Підвищити тижневу дозу на 10 % Без змін Знизити тижневу дозу на 10 % Припинити введення препарату до досягнення МНІ <3,5, потім відновити лікування дозою, на 20 % меншою за попередню

Планові операції: пре-, пере- і постоперативна антикоагулянтна терапія проводиться так, як указано нижче. Визначити МНІ за тиждень до призначеної операції.

Припинити прийом варфарину за 1-5 днів до операції. У разі високого ризику тромбозу пацієнтові для профілактики підшкірно вводять низькомолекулярний гепарин.

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

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

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

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

Продовжити підшкірне введення низькомолекулярного гепарину протягом 5-7 днів після операції з супутнім відновленням прийому варфарину.

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

Побічні реакції.

Частота виникнення побічних реакцій має наступну класифікацію:

- дуже часто ($\geq 1/10$);
- часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$);
- нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$);
- рідко ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$);
- надзвичайно рідко ($< 1/10000$), частота невідома (не можна визначити за наявними даними).

Порушення з боку системи кровотворення та лімфатичної системи.

Часто: геморагія.

Нечасто: анемія.

Рідко: кумариновий некроз, синдром пурпурових пальців, еозинофілія.

Надзвичайно рідко: васкуліт.

Порушення з боку респіраторної системи, торакальні та медіастинальні розлади.

Надзвичайно рідко: кальцифікація трахеї.

Порушення з боку травного тракту.

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

Порушення з боку гепатобіліарної системи.

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

Порушення з боку шкіри та підшкірної клітковини.

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

Порушення з боку репродуктивної та сечовидільної системи.

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

Загальні порушення і реакції у місці введення.

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

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

Найчастіше надходять повідомлення (від 1 % до 10 %) про таку побічну реакцію як кровотеча, що розвивається у близько 8 % пацієнтів, які щорічно приймають варфарин. Помірні кровотечі виникають

щорічно у 6 %, тяжкі кровотечі – у 1 % і фатальні – у 0,25 % пацієнтів. Найчастіший фактор ризику для виникнення внутрішньочерепного крововиливу – це нелікована або неконтрольована гіпертензія. Вірогідність кровотечі підвищується, якщо МНІ значно вище за цільовий рівень. Якщо кровотеча почалася при МНІ, що знаходиться у межах цільового рівня, це означає існування інших супутніх умов, які необхідно дослідити.

Кумариновий некроз – рідкісне (<0,1 %) ускладнення при терапії варфарином. Некроз зазвичай починається з припухлості шкіри нижніх кінцівок або сідниць, що потемніли, але може з'являтися і в інших місцях. Пізніше такі ураження стають некротичними. 90 % таких пацієнтів – жінки. Ураження спостерігаються з 3-го по 10-й день прийому і етіологія припускає недостатність антитромботичного протеїну С або S. Природжена недостатність цих протеїнів може бути причиною ускладнень. З цієї причини прийом варфарину слід розпочинати одночасно з введенням гепарину і у малих початкових дозах. Якщо виникає ускладнення, то прийом варфарину припиняють і продовжують 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. Зустрічаються симетричні пурпурні ураження шкіри пальців і підшов стоп, і такі ураження супроводжуються пекучим болем. Прийом варфарину слід припинити, і ураження шкіри зазвичай поступово зникають.

Передозування.

У випадках поступового передозування зазвичай достатньо припинити прийом препарату для досягнення цільового рівня МНІ. При гострому передозуванні не рекомендується спорожнення шлунку через небезпеку кровотечі. Повторно призначають активоване вугілля для запобігання всмоктуванню і ентерогепатичній циркуляції варфарину. При призначенні активованого вугілля, вітамін К, що може знадобитися пізніше, слід вводити парентерально (внутрішньовенно). У випадку кровотечі дія варфарину може бути припинена введенням вітаміну К, концентрату фактора згортання або свіжозамороженої плазми. Якщо пероральні антикоагулянти показані в майбутньому, необхідно уникати великих доз вітаміну К, що перевищують 10 мг, оскільки пацієнти стають резистентними до варфарину протягом двох тижнів.

При терапії передозування вживають таких заходів:

При відсутності клінічно значущої кровотечі	
Рівень МНІ	Рекомендації
<5,0	Пропустити наступну дозу варфарину і відновити терапію нижчою дозою при досягненні цільового рівня МНІ.
5,0-9,0	Пропустити 1-2 дози варфарину і відновити терапію нижчою дозою при досягненні цільового рівня МНІ або пропустити 1 дозу варфарину і призначити вітамін К ₁ 2,5 мг перорально.
>9,0	Припинити прийом варфарину, призначити вітамін К ₁ від 3 до 5 мг перорально.
Показана швидка відміна (перед операцією)	
Рівень МНІ	Рекомендації
5,0-9,0 і операція планова	Припинити прийом варфарину і призначити вітамін К ₁ від 2 до 4 мг перорально. Приблизно за 24 години перед операцією можна дати додаткову дозу від 1 до 2 мг перорально.
Показана дуже швидка відміна	
Рівень МНІ	Рекомендації
Сильна кровотеча або сильне передозування (напр. МНІ >20,0)	Призначити вітамін К у дозі 10 мг шляхом повільної внутрішньовенної інфузії. Також залежно від терміновості ситуації показані свіжозаморожена плазма або концентрат протромбінового комплексу. За необхідності можна повторити введення вітаміну К ₁ кожні 12 годин.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Варфарин проникає через плаценту. Терапія варфарином у вагітних жінок може спричинити варфаринову

ембріопатію (назальна гіпоплазія і хондродисплазія), якщо варфарин приймають у період органогенезу (з 6 по 12 тиждень), і навіть після цього він може бути причиною порушень у розвитку центральної нервової системи. Варфарин може спричинити геморагії плода, особливо у кінці вагітності і під час пологів. Варфаринова ембріопатія, як описується, зустрічається у 4 % - 6 % випадків, якщо варфарин застосовувати під час вагітності, і вірогідність її виникнення підвищується при прийомі добової дози понад 5 мг. Таким чином, варфарин протипоказаний під час вагітності. Небезпеку прийому варфарину для плоду слід ретельно оцінювати щодо ризику для матері у разі незастосування варфарину. Антитромботичну терапію під час вагітності слід проводити індивідуально під ретельним спостереженням відповідних фахівців. Варфарин не проникає у грудне молоко, тому годування груддю можна продовжувати під час терапії варфарином.

Діти.

Терапія антикоагулянтами у дітей проводиться під наглядом педіатрів.

Особливості застосування.

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

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

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

Надзвичайно важливим є вимірювання МНІ, консультація лікаря і зменшення дози або відміна препарату. Якщо МНІ високий, знижують дозу або припиняють терапію варфарином. Іноді необхідно продовжити терапію антикоагулянтами. Слід вимірювати МНІ протягом 2-3 днів, щоб упевнитись що він знизився. Інші антитромбоцитарні лікарські засоби повинні застосовуватися з особливою обережністю через підвищений ризик виникнення кровотечі.

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

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

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 і тому перерва в лікуванні після ішемічного інсульту є виправданою. Лікування варфарином повинно розпочатися заново через 2-14 днів після ішемічного інсульту, залежно від розміру інфаркту і тиску. У пацієнтів з емболічними інсультами чи неконтрольованою гіпертензією лікування варфарином слід припинити на 14 днів.

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

При необхідності продовження антикоагулянтної терапії, наприклад, при тромбоемболії, що загрожує життю, МНІ повинен бути знижений до < 2,5 і розпочата терапія гепарином.

Якщо операція необхідна і прийом варфарину не може бути припинений за 3 дні до операції, відміна антикоагуляції повинна проводитися за допомогою низьких доз вітаміну К.

Відновлення терапії варфарином залежить від ризику виникнення пост-операційної кровотечі.

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

Лікування пацієнтів з пептичною виразкою шлунка повинно проводитися з особливою обережністю, зважаючи на високий ризик виникнення кровотечі. Такі пацієнти повинні регулярно обстежуватись і бути поінформовані про те, як розпізнати кровотечу, і, у разі виникнення кровотечі, які необхідно вжити заходи. Пацієнти, які страждають на алкоголізм, а також пацієнти з деменцією можуть бути не здатними дотримуватися необхідного режиму прийому варфарину. У випадку споживання великої кількості алкоголю збільшується небезпека гіпотромбемії та розвитку кровотеч. Резистентність до варфарину зустрічається дуже рідко. Таким пацієнтам для досягнення терапевтичного ефекту необхідно від 5 до 20 звичайних доз варфарину. Якщо прийом варфарину недостатньо ефективний, слід бути встановити інші вірогідніші причини: відсутність прийому препарату, взаємодія з іншими лікарськими препаратами або харчовими продуктами, а також лабораторні помилки.

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

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

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

Гіпертиреоз, гарячка і декомпенсована серцева недостатність можуть підсилювати 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, так як при прийомі звичайних терапевтичних доз підвищується ризик кровотеч.

Вплив таких факторів як втрата ваги, гостре захворювання, припинення паління можуть посилити ефект варфарину, тому може знадобитися зниження дози.

Збільшення ваги, діарея та блювання, навпаки, знижують ефект варфарину, тому може знадобитися збільшення дози.

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

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

Під час терапії варфарином рівень споживання вітаміну К з їжею має залишатися незмінним.

Найбільше вітаміну К міститься в зелених овочах і зелені, таких як: листя чаю (але не заварений чай), зелень амаранта, авокадо, ендивій, горох, чайот, качанна капуста, зелена цибуля, плоди кві, коріандр, шкірка огірка (але не огірок без шкірки), листові капуста, салат-латук, ріпа, листя м'яти, оливкова олія, броколі, петрушка, шпинат, фісташки, червоні морські водорості, цибуля, брюссельська капуста, олія ріпи, листя гірчиці, соєві боби, соєва олія, водяний крес.

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

Не впливає.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Варфарин взаємодіє з багатьма іншими лікарськими препаратами.

При сумісному застосуванні з антитромботичними чи гемостатичними засобами, останні можуть посилити фармакологічний ефект варфарину, що підвищує ризик виникнення кровотеч. Стрептокіназа та альтеплаза протипоказані пацієнтам, які приймають варфарин.

При застосуванні варфарину слід уникати прийому інгібіторів тромбіну, не фракціонованих гепаринів та їх похідних, гепаринів з низькою молекулярною масою, фондапарину, ривароксабану, антагоністів рецепторів глікопротеїну ІІb/ІІІa, простацикліну, інгібіторів зворотнього захоплення серотоніну, ерлотинібу, метилфенідату, пероральних контрацептивів. Якщо це неможливо, ці лікарські засоби повинні призначатися з обережністю під посиленням клінічним і лабораторним контролем.

Всмоктування і ентерогепатична циркуляція варфарину можуть змінюватися під впливом деяких лікарських препаратів, наприклад холестираміну. Можлива як індукція (протиепілептичні або протитуберкульозні препарати), так і інгібування (аміодарон або метронідазол) ефекту варфарину. У деяких випадках припинення індукції або інгібування печінкових ферментів може також змінити баланс терапії варфарином. Деякі лікарські препарати можуть витіснити варфарин зі сполук з білками плазми крові, що підвищує вільну фракцію і, як наслідок, метаболізм і виведення варфарину посилюються, призводячи до зниження ефекту (окрім пацієнтів із захворюваннями печінки). Фармакодинамічна взаємодія спостерігається при одночасному прийомі з препаратами, що впливають на тромбоцити (ацетилсаліцилова кислота, клопідогрель, тиклопідин, дипіридамо́л і більшість нестероїдних протизапальних препаратів). Первинний і вторинний гемостаз може викликати у пацієнта схильність до сильних кровотеч. Пеніциліни у великих дозах чинять такий самий ефект. Анаболічні стероїди, азапропазон, еритроміцин і деякі цефалоспори́ни безпосередньо знижують рівень вітаміну К-залежного синтезу факторів згортання і підсилюють ефект варфарину. Прийом вітаміну К з їжею зменшує ефект варфарину. Зменшення абсорбції вітаміну К, зумовлене, наприклад, діареєю, може потенціювати дію варфарину. Пацієнти, які отримують неадекватну кількість харчових продуктів, з вмістом вітаміну К, залежні від вітаміну К₂, що виробляється кишковою мікрофлорою. У таких пацієнтів більшість антибіотиків можуть знизити здатність кишкової мікрофлори виробляти вітамін К₂, що призводить до посилення ефекту варфарину. При алкоголізмі з супутніми ураженнями печінки потенціюється дія варфарину. Хінін, що міститься у воді «Тонік», також може підсилювати ефект варфарину. Лактулоза може потенціювати ефект варфарину при довготривалому застосуванні.

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

Варфарин може підсилювати дію пероральних гіпоглікемічних засобів похідних сульфонілсечовини.

Наступні лікарські препарати, як відомо, змінюють ефект варфарину:

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

Зниження ефекту: азатіоприн, (барбітурати), вітамін С, диклоксацилін, дизопірамід, фенобарбітал, гризеофульвін, карбамазепін, клоксацилін, хлорталідон, хлордіазепоксид, меркаптопурин, месалазин, мітотан, нафцилін, невірапін, примідон, рифампіцин, циклоспорин, спіронолактон, тразодон.

Лікування препаратами рослинного походження також може підсилювати ефект варфарину, наприклад, екстракт гінґо (Ginkgo biloba), екстракт часнику (Allium sativum), препарати донґ квай (Angelica sinensis, містить кумарини), екстракт папаї (Carica papaya) або даншен (Salvia miltiorrhiza), або зменшувати його,

наприклад, женьшень (*Panax spp.*) або екстракт звіробію продірявленого (*Hypericum perforatum*). Це викликано здатністю звіробію до індукції ензимів, що метаболізують лікарські препарати. Тому препарати рослинного походження, що містять звіробій, не рекомендується приймати одночасно з варфарином. Ефект може продовжуватися протягом 2 тижнів після припинення прийому препаратів рослинного походження. Якщо пацієнт вже приймає екстракт звіробію, необхідно виміряти рівень МНІ і припинити прийом екстракту звіробію. Оскільки МНІ може підвищитися при відміні екстракту звіробію, його слід ретельно контролювати. Може виникнути необхідність скоригувати дозу варфарину.

Фармакологічні властивості.

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

Фармакокінетика. Після перорального застосування біодоступність варфарину вище 90 % і максимальна концентрація у плазмі крові досягається через 1,2 години. Одночасне вживання їжі уповільнює всмоктування, але не зменшує абсорбцію кількісно, за рахунок наявності ентерогепатичної циркуляції. Варфарин практично повністю зв'язується з сироватковим альбуміном, вільна фракція варіює від 0,5 % до 3 %. Об'єм розподілу становить приблизно 0,14 л/кг. Варфарин проникає через плаценту, але не проникає у грудне молоко. Варфарин метаболізується у печінці за допомогою каталізу CYP2C9 (S-варфарин), CYP1A2 і CYP3A (R-варфарин) він перетворюється на неактивні метаболіти, які виводяться з сечею. Період напіввиведення S-варфарину становить 18-35 годин, а R-варфарину – від 20 до 70 годин.

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості:

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

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

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі 15-25 °С. Зберігати в недоступному для дітей місці.

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

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. Орїон Корпорейшн/Orion Corporation.

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