

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату
ВАРФАРИН ОРІОН
(WARFARIN ORION)

Загальна характеристика:

міжнародна та хімічна назви: warfarin, 4-гідроксикумарин;

основні фізико-хімічні властивості:

таблетки по 3 мг: світло-блакитнього кольору, з можливими вкрапленнями, круглі, плоскі, зі скошеним краєм, з позначкою „ORN 17” на одому боці;

таблетки по 5 мг: рожевого кольору, з можливими вкрапленнями, круглі, плоскі, зі скошеним краєм, з позначкою „ORN 18” на одому боці;

склад: 1 таблетка містить варфарину натрієвої солі 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*).

Форма випуску. Таблетки.

Фармакотерапевтична група. Антитромботичні засоби. Антагоністи вітаміну К.

Код АТС В01А А03.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка. Варфарин або 4-гідроксикумарин – антикоагулянт, який блокує вітамін К-залежний синтез факторів згортання крові. З його ізомерів S-варфарин приблизно в 5 разів сильніше за R-варфарин. Його ефективність заснована на здатності варфарина 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 в крові, виводяться з організму).

Фармакокінетика. Після перорального застосування біодоступність варфарину вища 90% і максимальна концентрація в плазмі досягається протягом 3–9 годин. Одночасне вживання їжі уповільнює всмоктування, але не зменшує абсорбцію кількісно, за рахунок наявності деякої ентерогепатичної рециркуляції. 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 виділяється з грудним молоком. Варфарин метаболізується в печінці. За допомогою каталізу CYP2C9 (S-варфарин) і 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.

Показання для застосування.

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. Лікування і профілактика швидкоминучих ішемічних атак та інсульту.

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 care» і у пацієнтів із спадковою недостатністю протеїну 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, із 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	<2,0 від 2,0 до 2,4 від 2,5 до 2,9 від 3,0 до 3,4 >4,0	10 (5*) 5 3 2,5 Пропустити один день
4–6	<1,4 від 1,4 до 1,9 від 2,0 до 2,4 від 2,5 до 2,9 від 3,0 до 3,9 від 4,0 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 2,0 до 3,0 від 3,1 до 4,0 >4,5	<i>Тижнева доза варфарину:</i> 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 доти, доки не буде досягнутий стабільний цільовий рівень, який зазвичай встановлюється на 5–6 день лікування. Потім вимірювання МНІ проводять щотижня, досягаючи 4-тижневого інтервалу. У разі великих відхилень в 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 коректування 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.

I День 1	Якщо базове значення МНІ від 1,0 до 1,3, то ударна доза становить 0,2 мг/кг ваги тіла
II Дні з 2 по 4, якщо значення МНІ: від 1 до 1,3 від 1,4 до 1,9 від 2,0 до 3,0 від 3,1 до 3,5 >3,5	Дії: Повторити ударну дозу 50% від ударної дози 50% від ударної дози 25% від ударної дози Припинити введення препарату до досягнення МНІ <3,5, потім відновити лікування дозою, що становить 50% від попередньої дози.
III Підтримка, якщо значення МНІ: від 1 до 1,3 від 1,4 до 1,9 від 2,0 до 3,0 від 3,1 до 3,5 >3,5	Дії (тижнева доза): Підвищити дозу на 20% Підвищити дозу на 10% Без змін Знизити дозу на 10% Припинити введення препарату до досягнення МНІ <3,5, потім відновити лікування дозою, на 20% меншою за попередню.

Вибірча хірургія: пре-, пере- і постоперативна антикоагулянтна терапія проводиться так як вказано 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 в 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 в день операції.

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

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

Побічна дія.

Найчастіше (1–10%) при терапії варфарином зустрічаються такі побічні реакції, як ускладнені кровотечі. Кровотеча спостерігається приблизно у 8% пацієнтів, що рік приймають варфарин. З них 1% класифікується як важкі (внутрішньочерепні, ретроперитонеальні, що призводять до госпіталізації або переливання крові) і 0,25% як фатальні. 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 в межах цільового рівня, це означає існування інших супутніх умов, які повинні бути досліджені. Блювання, нудота і діарея зазвичай зустрічаються при прийомі варфарину.

Кумариновий некроз – рідкісне (<0,1%) ускладнення при терапії варфарином. Некроз зазвичай починається з припухлості шкіри нижніх кінцівок або сідниць, що потемніли, але може спостерігатися і де-небудь ще. 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 повинен починатися 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 – дуже рідкісне ускладнення при прийомі варфарину. Це характерно для пацієнтів-чоловіків з атеросклеротичними захворюваннями. Припускають, що варфарин викликає геморагії атероматозних бляшок, які призводять до мікроемболії. Зустрічаються симетричні пурпурні ураження шкіри пальців і підшов стоп, і такі ураження супроводжуються пекучим болем. Прийом варфарину повинен бути припинений, і ураження шкіри зазвичай поступово зникають.

Інші дуже рідкісні (<0,01%) відомі побічні ефекти – це реакції гіперчутливості, що зазвичай проявляються у вигляді шкірного висипу, оборотним збільшенням ензимів печінки, холестатичний гепатит, васкуліт, пріапізм, оборотна алопеція і кальцифікація трахеї.

Протипоказання.

Вагітність.

Схильність до кровотеч (хвороба Віллебранда, гемофілія, тромбоцитопенія і порушення функцій тромбоцитів).

Важка печінкова недостатність і цироз печінки.

Нелікована або неконтрольована артеріальна гіпертензія.

Недавній внутрішньочерепний крововилив. Стан здоров'я, що зумовлює внутрішньочерепний крововилив, наприклад аневризма мозкових артерій. Тенденція до падіння.

Операції центральної нервової системи або очні операції.

Шлунково-кишкові або ниркові кровотечі, та їх ускладнення, дивертикульоз або злоякісні пухлини.

Інфекційний ендокардит або ексудативний перикардит.

Деменція, психози, алкоголізм та інші ситуації, коли комплаєнтність може бути недостатньою і терапія антикоагулянтами не може проводитись достатньо безпечно.

Передозування.

У випадках поступового передозування зазвичай достатньо припинити прийом препарату для досягнення цільового рівня МНІ. При гострому передозуванні не рекомендується спорожнення шлунку із-за небезпеки кровотечі. Повторно призначають активоване вугілля для запобігання

всмоктуванню і ентерогепатичній циркуляції варфарину. При призначенні активованого вугілля вітамін К слід вводити парентерально (внутрішньовенно). У разі 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, 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 продовжувати прийом нижчих доз при досягненні терапевтичного МНІ.
5,0–9,0	Пропустити 1–2 дози варфарину і продовжувати прийом нижчих доз при досягненні терапевтичного МНІ або пропустити 1 дозу варфарину і призначити вітамін К 1–2,5 мг перорально.
>9,0	Припинити прийом варфарину, призначити вітамін К 3,0–5,0 мг перорально.
Показана швидка відміна	
Рівень МНІ	Рекомендації
5,0–9,0	Припинити прийом варфарину і призначити вітамін К по 2–4 мг перорально приблизно за 24 год. перед операцією; можна дати додаткову дозу 1–2 мг перорально.
>20 або сильна кровотеча	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 кожні 12 год.

Особливості застосування.

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

Щоб уникнути кумаринового некрозу пацієнтам із спадковою недостатністю антитромботичного протеїну С або S спершу слід ввести гепарин. Супутня початкова доза навантаження не повинна перевищувати 5 мг. Введення гепарину необхідно продовжувати 5–7 днів.

Резистентність до варфарину зустрічається дуже рідко. Таким пацієнтам для досягнення терапевтичного ефекту необхідно від 5 до 20 ударних доз варфарину. Якщо прийом варфарину недостатньо ефективний, то повинні бути встановлені інші вірогідніші причини: нечутливість пацієнта, взаємодія з іншими лікарськими препаратами або харчовими продуктами, а також лабораторні помилки.

Лікування пацієнтів літнього віку слід проводити з особливою обережністю. Комплаєнтність пацієнта і можливість дотримання наступних суворих правил повинні бути встановлені. Печінковий метаболізм, так само як і синтез факторів згортання у літніх, знижується. Внаслідок цього легко може настати надмірний ефект варфарину. Лікування слід розпочинати з обережністю. Супутній прийом медикаментів необхідно взяти до уваги для уникнення небажаних взаємодій.

Гіпертиреоз, гарячка і некомпенсована серцева недостатність можуть підсилювати ефект варфарину. У разі гіпотиреозу 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 в плазмі, 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 рівню МНІ.

Використання при вагітності та лактації. Варфарин проникає через плаценту. Терапія варфарином у вагітних жінок може викликати варфаринову ембріопатію (назальна гіпоплазія і хондродисплазія), якщо варфарин приймають під час органогенезу (з 6 по 12 тижень), навіть після цього він може бути причиною порушень в розвитку центральної нервової системи. Варфарин може викликати геморагій плоду, особливо в кінці вагітності і під час пологів. Варфаринова ембріопатія, як описується, зустрічається в 4–6% випадків, якщо варфарин застосовується під час вагітності, і вірогідність її виникнення підвищується при прийомі добової дози більше 5 мг. Таким чином, варфарин протипоказаний під час 6–12 тижнів вагітності і після середини третього триместру. У решту фаз вагітності небезпека прийому варфарину для плоду повинна ретельно оцінюватися щодо ризику для матері і плоду у разі незастосування варфарину. Антитромботична терапія під час вагітності повинна проводитися індивідуально під ретельним спостереженням клінічних фахівців.

Варфарин не виділяється з молоком. Годування груддю може бути продовжене під час терапії варфарином.

Вплив на здатність керувати транспортом і працювати зі складними механізмами. Не впливає.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами.

Варфарин взаємодіє з багатьма іншими лікарськими препаратами. Всмоктування і ентерогепатична рециркуляція варфарину можуть змінюватися під впливом деяких лікарських препаратів, наприклад холестираміну. Можлива як індукція (наприклад протиепілептичні або протитуберкульозні препарати), так і інгібіція (наприклад аміодарон або метронідазол) ефекту варфарину. Також слід брати до уваги спадкове припинення ефекту індукції або інгібіції. Варфарин може бути витіснений із сполук з білками плазми, що підвищує вільну фракцію і, як наслідок, метаболізм і виведення варфарину посилюються, призводячи до зниження ефекту (окрім пацієнтів із захворюваннями печінки). Прийом препаратів, що впливають на тромбоцити і первинний гемостаз (ацетилсаліцилова кислота, клопідогрель, тиклопідин, дипіридамола і більшість нестероїдних протизапальних препаратів, але не коксибс), може бути наслідком фармакодинамічної взаємодії і схильності пацієнта до сильних кровотеч. Пеніциліни у великих дозах чинять такий же ефект на первинний гемостаз. Анаболічні стероїди, азапропазон, еритроміцин і деякі цефалоспорини 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, обумовлене, наприклад діареєю, може потенціювати дію варфарину. Пацієнти, що отримують неадекватну кількість харчових продуктів, які містять вітамін К, залежні від вітаміну К₂, що виробляється кишковою флорою. У таких пацієнтів більшість антибіотиків можуть зменшити синтез вітаміну К₂, призводячи до зниження ефекту варфарину.

При алкоголізмі з супутніми ураженнями печінки потенціюється дія варфарину. Хінін, що міститься у воді «Тонік» також може підсилювати ефект варфарину.

У разі потреби тимчасового знеболення пацієнтам, що 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: ацетилсаліцилова кислота, алопуринол, аміодарон, азапрозаксон, азитроміцин, безафібрат, карбоксіурин, целекоксиб, кларитроміцин, хлоралгідрат, цефамандол, цефалексин, цефменоксим, цефметазол, цефперазон, цефуроксим, циметидин, ципрофлоксацин, клофібрат, кодеїн, циклофосфамід, декстропропаксифен, (декстро)тироксин, дигоксин, дисульфірам, еритроміцин, етопозид, фенофібрат, фепразон, флуконазол, фторурацил, флутамід, флувастатин, гемфіброзил, грепафлоксацин, індометацин, протигрипозна вакцина, альфа- і бета- інтерферон, іфосфамід, ітраконазол, кетоконазол, ловастатин, метолазон, метотрексат, метронідазол, міконазол (також гель для порожнини рота), моксалатам, налідиксова кислота, норфлоксацин, офлоксацин, омепразол, оксифенбутазон, парацетамол (ефект очевидний після 1–2 тижнів постійного прийому), фенілбутазон, піроксикам, прогуаніл, пропafenон, пропранолол, хінін, хінідин, рокситроміцин, симвастатин, сульафуразол, сульфаметизол, сульфаметоксазол-триметоприм, сульафеназол, сульфінпіразон, сульфофенур, суліндак, (анаболічні або андрогенні) стероїдні гормони, тамоксифен, тегафур, тетрациклін, тієнілова кислота, толментин, трастузумаб, троглітазон, зафірлукаст, вітамін А, вітамін Е.

Зниження ефекту: азатіоприн, (барбітурати), карбамазепін, хлордіазепоксид, хлорталідон, клоксацилін, циклоспорин, диклоксацилін, дизопірамід, гризеофульвін, ізоніазид, нафцилін, меркаптопурин, месалазин, мітоган, фенобарбітал, примідон, рифампіцин, рофекоксиб, вальпроат натрію, спіронолактон, тразодон, вітамін С.

Лікування травами також може підсилювати ефект варфарину, наприклад гінкго (*Ginkgo biloba*), часник (*Allium sativum*, механізм невідомий), донг квай (*Angelica sinensis*, містить кумарини), папайя (*Carica papaya*, механізм невідомий) або даншен (*Salvia miltiorrhiza*, знижує виведення варфарина), або зменшувати його, наприклад женьшень (*Panax spp.*). Ефект варфарину може бути знижений при одночасному прийманні рослинного препарату «St John's wort» (*Hypericum perforatum*). Це викликано індукцією «St John's wort» ензимів, що метаболізують лікарські препарати. Тому рослинні препарати «St John's wort», що містять ензими, не можна приймати одночасно з варфарином. Індукуючий ефект може продовжуватися протягом 2 тижнів після припинення лікування «St John's wort». Якщо пацієнт вже приймає «St John's wort», необхідно виміряти рівень МНІ і припинити прийом «St John's wort». Моніторувати МНІ ретельно, оскільки він може підвищитися при відміні «St John's wort». Потім підбирається доза варфарину.

Більше всього вітаміну К міститься в зелених овочах і зелені, про які йде мова нижче. Прийом харчових продуктів, що містять вітамін К, під час лікування варфарином повинен бути якомога рівномірнішим.

Зелень амаранта, авокадо, броколі, брюсельська капуста, качанна капуста, масло канола, лист шайо, цибуля, коріандр, шкурка огірка (але не огірок без шкурки), цикорій, капустяний лист, плоди ківі, лист салату-латуку, лист м'яти, зелена гірчиця, оливкове масло, петрушка, горох, фісташки, червоні морські водорості, зелень шпинату, весняна цибуля, соєві боби, листя чаю (але не чай), зелень ріпи, хрениця водяна.

Умови та термін зберігання.

Зберігати при кімнатній температурі (15–25°C) в недоступному для дітей місці.

Термін придатності – 3 роки.

Умови відпуску. За рецептом.

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

Виробник. Оріон Корпорейшн / Orion Corporation.

Адреса. Оріонієтіє 1, 02200 Еспоо, Фінляндія / Orionintie 1, 02200 Espoo, Finland.