

І Н С Т Р У К Ц І Я
для медичного застосування препарату

ВАРФАРИН НІКОМЕД
(WARFARIN NYCOMED)

Склад:

діюча речовина: варфарин натрію;

1 таблетка містить варфарину натрію 2,5 мг;

допоміжні речовини: барвник індиготин (Е 132), лактоза, крохмаль кукурудзяний, повідон 30, кальцію гідрофосфат, магнію стеарат.

Лікарська форма. Таблетки.

Фармакотерапевтична група. Антитромботичні засоби. Антагоністи вітаміну К.

Код АТС В01А А03.

Клінічні характеристики.

Показання. Профілактика та лікування тромбозу глибоких і проксимальних вен, мозкових судин, тромбоемболії легеневої артерії; профілактика тромбоемболічних ускладнень при імплантації штучних клапанів або трансплантації кровоносних судин, мерехтіння передсердь, ураження клапанів серця; вторинна профілактика інфаркту міокарда та профілактика тромбоемболічних ускладнень після інфаркту міокарда; профілактика післяопераційних тромбозів.

Протипоказання. Підвищена чутливість до компонентів препарату, вагітності, гостра кровотеча, тяжкі захворювання нирок та печінки, тяжка артеріальна гіпертензія, геморагічний інсульт, тромбоцитопенія, пацієнтам з підвищеним ризиком кровотеч, включаючи пацієнтів із геморагічними розладами, варикозним розширенням вен стравоходу, аневризмою аорти, люмбальною пункцією, виразковою хворобою шлунка і дванадцятипалої кишки, тяжкими ранами (враховуючи післяопераційні), бактеріальним ендокардитом, внутрішньочерепним крововиливом.

Спосіб застосування та дози. Препарат застосовують один раз на добу. Тривалість курсу лікування визначається лікарем відповідно до показань щодо його застосування.

Контроль під час лікування.

Перед початком застосування визначають Міжнародне нормалізоване відношення (МНВ). Подальший лабораторний контроль проводять регулярно кожні 4-8 тижнів. Тривалість лікування залежить від стану пацієнта. При визначенні МНВ слід враховувати індекс чутливості тромбопластину та використовувати цей показник як поправочний коефіцієнт. Рекомендовано використовувати тільки стандартизований тромбопластин.

Пацієнти, які раніше не приймали Варфарин.

Початкова доза становить 5 мг (2 таблетки) на добу протягом перших 4-х днів. На

5 добу лікування визначається МНВ і, відповідно до цього показника, призначається підтримуюча доза препарату, яка становить 2,5-7,5 мг (1-3 таблетки) на добу.

Пацієнти, які раніше приймали Варфарин.

Рекомендована початкова доза становить подвійну дозу вищезазначеної підтримуючої дози. Її застосовують протягом 2-х діб, після чого лікування продовжують відомою підтримуючою дозою. На 5 добу лікування проводять контроль МНВ та коригують дози відповідно до цього показника. Рекомендовано підтримувати показник МНВ від 2 до 3 у випадку профілактики і лікування венозного тромбозу, емболії легеневої артерії, фібриляції передсердь, дилатаційної кардіоміопатії, ускладнених захворювань клапанів серця, протезування клапанів серця біопротезами. Більші показники МНВ - 2,5-3,5 рекомендовані при протезуванні клапанів серця механічними протезами та при ускладненому інфаркті міокарда.

Повна добова доза призначається у один прийом у один і той же час доби.

Діти.

Дані щодо застосування препарату у дітей обмежені. Початкова доза становить 0,2 мг/кг на добу при нормальній функції печінки і 0,1 мг/кг - при порушеній функції печінки. Підтримуючу дозу підбирають відповідно до показників МНВ. Рекомендовані рівні МНВ однакові з такими у дорослих. Рішення про призначення препарату дитині повинен приймати досвідчений фахівець, під наглядом якого проводиться і лікування.

Пацієнти літнього віку.

Не існує спеціальних рекомендацій щодо прийому варфарину в пацієнтів літнього віку. Однак їх лікування необхідно проводити під суворим наглядом, оскільки існує високий ризик розвитку побічних ефектів.

Пацієнти з печінковою недостатністю.

Порушення функції печінки підвищує чутливість до варфарину, оскільки печінка продукує фактори згортання крові, а також метаболізує варфарин. У цій групі пацієнтів необхідно ретельно монітувати показники МНВ.

Пацієнти з нирковою недостатністю.

Не існує спеціальних рекомендацій щодо підбору дози у цій групі пацієнтів. Пацієнти, які знаходяться на перитонеальному діалізі, не потребують додаткового підвищення дози варфарину.

Побічні реакції. Найчастішими проявами побічної дії варфарину є крововиливи та кровотеча. Імовірність кровотечі підвищується, якщо МНВ значно вище цільового рівня. Якщо кровотеча розпочалась при МНВ, що знаходиться в межах цільового рівня, то можливо існують інші супутні умови, які необхідно дослідити. Ризик кровотеч збільшений у пацієнтів з поліморфізмом гена CYP2C9.

Незалежними факторами ризику розвитку серйозних кровотеч при лікуванні варфарином є: літній вік, висока інтенсивність супутньої антикоагулянтної терапії, наявність в анамнезі інсультів та шлунково-кишкових кровотеч.

Небажані ефекти за частотою виникнення класифікують за такими категоріями: дуже часто ($>1/10$), часто ($>1/100$ і $< 1/10$), іноді ($>1/1000$ і $< 1/100$), рідко ($>1/1000$ і $< 1/1000$), дуже рідко ($<1/10000$), включаючи окремі повідомлення про випадки.

Система кровотворення та лімфатична система.

Дуже часто: кровоточивість.

Часто: підвищена чутливість до варфарину після тривалого лікування.

Іноді: анемія.

Рідко: еозинофілія.

Порушення з боку травного тракту.

Іноді: блювання, біль у животі, нудота, діарея.

Рідко: підвищення активності печінки, жовтуха.

Порушення з боку шкіри і підшкірних тканин.

Рідко: екзема, васкуліти, некроз шкіри, алопеція, висип, кропивниця, свербіж.

Порушення з боку нирок та сечостатевої системи.

Рідко: нефрит, уролітіаз, тубулярний некроз.

Передозування. Оптимальний рівень лікування та показник ефективності лікування міститься на грані розвитку кровотеч, тому можливі мікрогематурія, кровоточивість ясен. У легкому випадку достатнім є зменшення дози препарату або відміна лікування на деякий час. При незначних кровотечах достатньо припинити прийом препарату до досягнення МНВ цільового рівня.

Антидот. У випадку серйозних кровотеч призначають вітамін К внутрішньовенно, концентрат факторів згортання або свіжозамороженої плазми. При кровотечах, які загрожують життю, необхідне негайне переливання концентрату факторів протромбінового комплексу, свіжозамороженої плазми або суцільної крові.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Препарат не слід призначати вагітним жінкам у зв'язку з тератогенною дією, розвитком кровотечі у плода (див. розділ „Протипоказання”).

Варфарин проникає в материнське молоко у незначній кількості і не впливає на згортання крові у немовлят, тому препарат можна застосовувати під час годування груддю.

Діти. Рішення про призначення препарату дитині повинен приймати досвідчений фахівець.

Особливості застосування.

Обов'язковою умовою терапії варфарином є суворе дотримання призначеної дози препарату. Пацієнти, які страждають на алкоголізм, а також пацієнти з деменцією можуть бути не здатними дотримуватися необхідного режиму прийому варфарину. Такі стани як гарячка, гіпертиреоз, декомпенсована серцева недостатність, алкоголізм із супутнім ураженням печінки, можуть підсилювати дію варфарину. При гіпотиреозі ефект варфарину може бути знижений. У випадках ниркової недостатності або нефротичного синдрому підвищується рівень вільної фракції варфарину в крові, яка залежно від супутніх захворювань може призводити як до підсилення, так і до зниження ефекту. У випадках помірної печінкової недостатності ефект варфарину підсилюється. У всіх вищезазначених випадках необхідно проводити ретельний моніторинг рівня МНВ.

Пацієнти з мутацією гена, який кодує фермент CYP2C9, мають триваліший період напіввиведення варфарину. Такі пацієнти потребують більш низьких доз препарату, так як при прийомі звичайних терапевтичних доз підвищується ризик кровотеч. Не слід призначати варфарин пацієнтам із кровотечею будь-якої локалізації. Необхідно проявляти особливу обережність при порушенні згортання крові, тромбоцитопенії, виразковій хворобі шлунка та дванадцятипалої кишки у стадії загострення, крововиливу в головний мозок, алкоголізмі та порушенні

функції нирок.

Ризик кровотечі збільшується при одночасному застосуванні препаратів ацетилсаліцилової кислоти та інших нестероїдних протизапальних засобів внаслідок пригнічення ними функціональної активності тромбоцитів.

Не слід застосовувати варфарин пацієнтам із спадковою непереносимістю галактози, дефіцитом ферменту лактази, порушенням всмоктування глюкози і галактози.

Лікування пацієнтів літнього віку необхідно проводити з особливою обережністю, оскільки синтез факторів згортання крові і метаболізм в печінці у таких хворих знижується, внаслідок чого може наступити перевищуючий ефект варфарину.

У випадку споживання великої кількості алкоголю збільшується небезпека гіпопротромбінемії та розвитку кровотеч.

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

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

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

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 в значній мірі підвищує небезпеку кровотечі. Це також стосується інших інгібіторів агрегації тромбоцитів, таких як дипіридамомол 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 фамотидином. При необхідності лікування хлорамфеніколом антикоагулянтну терапію треба тимчасово призупинити. Застосування діуретиків у випадку вираженої гіповолемічної дії може привезти до збільшення концентрації факторів згортання, що зменшує дію антикоагулянтів.

У випадку лікування в поєднанні з іншими препаратами, які вказані в переліку нижче, необхідно проводити контроль лікування (МНВ) 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, понизити 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, глутетимідом, гризеофульвіном, диклоксациліном, карбамазепіном, коензимом Q10, міансеріном, парацетамолом, ретиноїдами, рифампіцином, сукралфатом, феназоном, холестаміном.

Посилення дії варфарину буває при його сумісному застосуванні з алопуринолом, аміодароном, анаболічними стероїдами (алкілірованими в положенні С-17), ацетилсаліциловою кислотою, нестероїдними протизапальними засобами, гепарином, глібенкламідом, глюкагоном, даназолом, діазоксидом, дизапірамідом, дисульфірамом, ізоніазидом, кетоконазолом, кларитроміцином, клофібратом, левамізолом, метронідазолом, міконазолом, налідиксовою кислотою, нілјутамідом, омепразолом, пароксетиним, прогуанілом, протидіабетичними засобами – похідними сульфаніламідів, симвастатином, сульфаніламідом, тамоксифеном, тироксином, хініном/хінідином, флувоксаміном, флуконазолом, фторурацилом, хінолами, хлоралгідратом, хлорамфеніколом, цефалоспоринами, циметидином, еритроміцином, етакриновою кислотою. Етанол може посилювати дію варфарину.

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

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

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

При сумісному застосування варфарину з препаратами ацетилсаліцилової кислоти показник МНВ повинен перебувати у межах 2,0-2,5.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка. Варфарин блокує синтез вікасол-залежних факторів згортання крові у печінці, а саме: фактора II, VII, IX та X. Концентрація цих компонентів у крові понижується і процес згортання уповільнюється. Початок протизгортальної дії спостерігається через 36 – 72 години після початку прийому препарату із розвитком максимального ефекту на 5 – 7 добу від початку застосування препарату. Після припинення застосування препарату відновлення активності вітамін К-залежних факторів згортання крові відбувається протягом 4 – 5 днів.

Фармакокінетика. Всмоктування. Препарат швидко та майже повністю всмоктується з травного тракту.

Розподіл. Зв'язування з білками плазми крові становить 97 – 99 %. Терапевтична концентрація в плазмі: 1 – 5 мкг/мл (0,003 – 0,015 ммоль/л).

Біотрансформація. В організмі людини варфарин міститься у вигляді рацемічної сполуки, при цьому лівообертальна форма має більшу активність, ніж правообертальна. R- та S- ізомери метаболізуються в печінці різними шляхами. Кожен з ізомерів перетворюється у 2 основних метаболіта. 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 фермента 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 год. Для R-енантіомера період напіввиведення становить від 37 до 89 годин, а для S-енантіомера - від 21 до 43 годин.

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості: круглі двоопуклі таблетки світло-блакитного кольору з хрестоподібною рискою.

Термін придатності. 5 років.

Умови зберігання. Зберігати при температурі не вище 25° С.

Упаковка. По 100 таблеток у пластиковому контейнері.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. "Нікомед Данія АпС", Данія.