

# ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування препарату

## ВАРФАРИН-ФС (WARFARIN-PS)

### **Склад:**

**діюча речовина:** 1 таблетка містить варфарину натрію клатрату у перерахунку на 2,5 мг або 3 мг варфарину натрію;

**допоміжні речовини:** лактози моногідрат, крохмаль кукурудзяний, желатин, індигокармін (Е 132), магнію стеарат.

**Лікарська форма.** Таблетки.

**Фармакотерапевтична група.** Антитромботичні засоби. Антагоністи вітаміну К.  
Код АТС В01А А03.

### **Клінічні характеристики.**

#### **Показання.**

Профілактика та лікування 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.**

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).

#### **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 міжнародний нормалізований індекс (International Normalized Ratio, INR), що враховує вплив використовуюваного тромбопластину на величину протромбінового часу.

*Цільовий рівень INR для пероральної антикоагулянтної терапії:*

Профілактика тромбоемболічних ускладнень у пацієнтів з протезованими клапанами серця: INR 2,5-3,5.  
Інші показання: INR 2,0-3,0.

*Дорослі:* пацієнтам з нормальною масою тіла і спонтанним INR нижче 1,2 призначають 10 мг варфарину протягом трьох послідовних днів. Потім доза розраховується за наведеною нижче таблицею відповідно до вимірювань INR на четвертий день.

У пацієнтів зі спадковою недостатністю протеїну С або S рекомендована початкова доза становить 5 мг варфарину протягом трьох послідовних днів. Потім доза розраховується за наведеною нижче таблицею відповідно до вимірювань INR на четвертий день.

Для пацієнтів літнього віку, пацієнтів з невеликою масою тіла, зі спонтанним INR 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 INR на третій день.

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

Тривалість курсу лікування визначається індивідуально (від 6-ти тижнів до застосування протягом усього життя). У разі виникнення толерантності до дії Варфарину-ФС дози останнього допускається підвищувати у 2-10 разів. Абсолютно необхідним є суворе дотримання рекомендацій лікаря щодо застосування препарату та ретельний лабораторний контроль за показниками згортання крові.

Вимірювання INR проводиться щодня, поки не буде досягнутий стабільний цільовий рівень, який зазвичай встановлюється на 5-6-й день лікування. Потім вимірювання INR проводять щотижня, досягаючи 4-тижневого інтервалу. У разі великих відхилень у рівні INR 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 INR. При тривалій терапії коригування проводиться до тижневої дози варфарину відповідно до наведеної вище таблиці. Якщо доза вимагає корекції, то наступне вимірювання INR слід проводити через 1 або 2 тижні після корекції. Після цього вимірювання тривають до досягнення 4-тижневих інтервалів.

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 INR не зберігатиметься на цільовому рівні упродовж як мінімум двох днів.

Терапія антикоагулянтами у дітей проводиться під наглядом педіатра. Дози підбираються відповідно до наведеної нижче таблиці.

День 1-й	Якщо базове значення INR 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
----------	---

<b>Дні з 2-го по 4-й, якщо значення INR:</b>	<b>Підтримуюча доза:</b>
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 INR < 3,5, потім відновити лікування дозою, що становить 50 % від попередньої дози
<b>Підтримуюча терапія, якщо значення INR:</b>	<b>Заходи (тижнева доза)</b>
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	знизити дозу на 10 %
> 3,5	припинити прийом препарату до досягнення INR < 3,5, потім відновити лікування дозою, на 20 % меншою від попередньої

*Планові операції:* перед-, при- та післяопераційна антикоагулянтна терапія проводиться так, як зазначено нижче.

Визначити INR 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 INR. Прийом варфарину припиняють:

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

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

Найчастішими проявами побічної реакції варфарину є крововиливи та кровотечі, зокрема: незначні носові кровотечі або кровотечі з ясен, підшкірні крововиливи; рідко – внутрішньочерепні, шлунково-кишкові кровотечі. Найчастіший фактор ризику для виникнення внутрішньочерепного крововиливу - це нелікована або неконтрольована гіпертензія. Вірогідність кровотечі підвищується, якщо INR значно вищий за цільовий рівень. Якщо кровотеча почалася при INR, 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.

Інші побічні реакції, які можуть виникати при лікуванні варфарином.

*З боку системи кровотворення та лімфатичної системи:* геморагія, анемія, еозинофілія.

*З боку дихальної системи:* кальцифікація трахеї.

*З боку системи травлення:* нудота, блювання, мелена, діарея, біль у ділянці живота, оборотне підвищення активності печінкових ферментів, жовтяниця, холестатичний гепатит.

*З боку сечостатевої системи:* гематурія, пріапізм, нефрит, уролітіаз, тубулярний некроз.

*З боку шкіри та підшкірної клітковини:* шкірний висип, свербіж, скороминуще випадіння волосся, синдром пурпурових пальців, кумариновий некроз, екзема, кропив'янка.

*З боку судинної системи:* васкуліт.

*Загальні порушення:* алергічні реакції (зазвичай висипання).

У постмаркетинговому періоді спостерігалися наступні побічні реакції на варфарин: гарячка, субдуральна гематома, гемоторакс, блювання кров'ю, панкреатит, пурпура, еритематозний набряк шкіри, що призводить до екхімозу, інфаркту та некрозу шкіри, зниження гематокриту.

Рідкісними ускладненнями при терапії варфарином є:

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 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. 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.**

*Симптоми:* кровоточивість, кровотечі.

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

У разі тяжкої кровотечі призначають вітамін К до відновлення коагулянтної активності (внутрішньовенно у дозі 5–10 мг). При кровотечах, що загрожують життю – переливання концентрату факторів протромбінового комплексу або свіжозамороженої плазми, або цільної крові. Якщо пероральні антикоагулянти показані у майбутньому, необхідно уникати великих доз вітаміну К, що перевищують 10 мг, оскільки пацієнти стають резистентними до варфарину протягом 2-х тижнів.

*При терапії передозування вживають таких заходів:*

<b>При відсутності клінічно значущої кровотечі</b>	
<b>Рівень INR</b>	<b>Рекомендації</b>
<5,0	Пропустити наступну дозу варфарину і відновити терапію нижчою дозою при досягненні цільового рівня INR.
5,0–9,0	Пропустити 1-2 дози варфарину і відновити терапію нижчою дозою при досягненні цільового рівня INR або пропустити 1 дозу варфарину і призначити вітамін К 2,5 мг перорально.
>9,0	Припинити прийом варфарину, призначити вітамін К від 3 до 5 мг перорально.
<b>Показана швидка відміна (наприклад перед операцією)</b>	
<b>Рівень INR</b>	<b>Рекомендації</b>
5,0–9,0 і операція планова	Припинити прийом варфарину і призначити вітамін К від 2 до 4 мг перорально. Приблизно за 24 години перед операцією можна дати додаткову дозу від 1 до 2 мг перорально.
<b>Показана дуже швидка відміна</b>	
<b>Рівень INR</b>	<b>Рекомендації</b>
Сильна кровотеча або сильне передозування (напр. INR >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 год.

### **Застосування у період вагітності або годування груддю.**

Препарат протипоказаний вагітним у зв'язку з його тератогенною дією, можливістю розвитку кровотеч у плода та його загибеллю.

Варфарин проникає у грудне молоко у незначній кількості та практично не впливає на згортання крові у дитини, тому препарат можна застосовувати у період годування груддю.

### **Діти.**

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

### **Особливості застосування.**

Обов'язковою умовою терапії Варфарином-ФС є суворе дотримання прийому призначеної дози препарату. Необхідна особлива обережність та ретельний моніторинг рівня INR при призначенні пацієнтам, у яких існує ризик виникнення серйозних кровотеч. Найімовірнішими факторами ризику виникнення кровотеч є високий рівень антикоагуляції (INR > 4,0); вік старше 65 років; нестабільний INR; 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 нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП)). Усім пацієнтам, які приймають варфарин, слід регулярно вимірювати INR, що є надзвичайно важливим. Пацієнти з підвищеним ризиком виникнення кровотеч потребують частішого вимірювання INR, ретельнішого підбору дози для досягнення бажаного INR і коротшої тривалості терапії. Якщо INR високий, знижують дозу або припиняють терапію варфарином. Іноді необхідна реверсна терапія антикоагулянтами. INR 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.

Пацієнтів необхідно попереджати про заходи щодо мінімізації ризику виникнення кровотечі, а також негайно повідомляти лікаря про появу і симптоми кровотечі. Виникнення кровотечі може свідчити про передозування варфарином. Неочікувану кровотечу при прийомі терапевтичних доз необхідно дослідити і INR слід контролювати.

Антикоагулянтна терапія після щойно перенесеного ішемічного інсульту підвищує ризик вторинного крововиливу у мозок. Виправданою є перерва у лікуванні після ішемічного інсульту і 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.

Необхідна обов'язкова консультація лікаря та спостереження при плануванні хірургічних втручань. Хірургічні операції можливі у випадках з INR < 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, INR необхідно знизити 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 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 INR.

При лікуванні необхідно враховувати і генний поліморфізм VKORC1 і CYP2C9, що може впливати на індивідуальну чутливість пацієнтів до варфарину. Резистентність до варфарину зустрічається дуже рідко. Якщо прийом варфарину недостатньо ефективний, необхідно встановити інші причини цього (наприклад взаємодія з іншими лікарськими засобами, продуктами харчування, лабораторні помилки).

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.

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

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 INR. Слід попередити пацієнтів про необхідність інформувати лікаря перед початком прийому будь-яких лікарських засобів, у т.ч. рослинних лікарських засобів і вітамінних препаратів.

*Препарат містить лактозу, тому пацієнтам з рідкісними спадковими формами непереносимості галактози, недостатністю лактази або синдромом глюкозо-галактозної мальабсорбції застосування Варфарину-ФС протипоказано.*

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

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

### ***Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.***

Варфарин взаємодіє з багатьма лікарськими засобами.

Фібринолітики, такі як стрептокіназа та альтеплаза протипоказані пацієнтам, які приймають варфарин.

Необхідно уникати супутнього застосування варфарину або застосовувати з обережністю під ретельним клінічним та лабораторним контролем з інгібіторами тромбіну, нефракціонованими гепаринами та їх похідними, гепарином з низькою молекулярною масою; фондапарином, ривароксабаном; антагоністами рецепторів глікопротеїну IIb/IIIa, простацикліном; інгібіторами зворотного захоплення серотоніну.

Всмоктування та 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, дипіридамол і більшість НПЗП). Первинний і вторинний гемостаз може викликати у пацієнта схильність до сильних кровотеч. Пеніциліни у великих дозах чинять такий самий ефект. При сумісному застосуванні з антитромботичними чи гемостатичними засобами останні можуть посилити фармакологічний ефект варфарину, що підвищує ризик виникнення кровотеч.

Анаболічні стероїди, азапропазон, еритроміцин і деякі цефалоспорины 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 К<sub>2</sub>, що виробляється кишковою мікрофлорою. У таких пацієнтів

більшість антибіотиків можуть знизити здатність кишкової мікрофлори виробляти вітамін K<sub>2</sub>, що призводить до посилення ефекту 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, що є похідними сульфонілсечовини.

**Дію варфарину підсилюють:** азитроміцин, азопропазон, алопуринол, аміодарон, амоксицилін, аргатробан, анаболічні стероїдні гормони, ацетилсаліцилова кислота, безафібрат, вальпроат, вітамін А, глюкагон, гемфіброзил, гепарин, грепафлоксацин, даназол, декстропропаксифен, дигоксин, дипіридамо́л, дисульфірам, доксициклін, еритроміцин, етакринова кислота, етопозид, етилестрол, ерлотині́б, зафірлукаст, ізоніазид, ітраконазол,  $\alpha$ - і  $\beta$ -інтерферон, іфосфамід, капецитабін, кетоконазол, кларитроміцин, клопідогрель, клофібрат, кодеїн, ко-тримоксазол, лефлуномід, лепірудин, ловастатин, меклофенамат, метилфенідат, метолазон, метотрексат, метронідазол, мефенамова кислота, міконазол, норетандролон, оксифенбутазон, омепразол, парацетамол, прогуаніл, пропафенон, пропранолол, протигрипозна вакцина, рокситроміцин, рофекоксиб, симвастатин, суліндак, сульфаніламід, сульфінпіразон, тамоксифен, тегафур, тетрацикліни, тієнилова кислота, тиклопідин, тироксин, токоферол, толметин, трамадол, трастузумаб, троглітазон, фенофібрат, фенілбутазон, флувоксамін, флуконазол, флувастатин, флутамід, фторурацил, хінідин, хінін, хінолони, хлоралгідрат, хлорамфенікол, цефалоспорини, целекоксиб, циклофосфамід, циметидин, НПЗП (такі як ібупрофен, кетопрофен, напроксен, диклофенак, індометацин і піроксикам).

Дію Варфарину-ФС може посилювати етанол.

**Ефективність варфарину знижують:** глутетимід, аміноглутетимід, азатіоприн, барбітурати, дизопірамід, вітамін С, гризеофульвін, карбамазепін, колестирамін, меркаптопурин, месалазин, мітотан, невірапін, пероральні контрацептиви, примідон, рифампіцин, спіронолактон, тразодон, фітоменадіон, хлордіазепоксид, хлорталідон, циклоспорин.

Лікування травами може також посилювати ефект варфарину (наприклад гінго, часник, папайя), або зменшувати його (наприклад женьшень, звіробій). Тому препарати рослинного походження, що містять звіробій, не рекомендується приймати одночасно з варфарином. Ефект може продовжуватися протягом 2-х тижнів після припинення прийому препаратів рослинного походження.

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

Продукти та рослини, багаті на вітамін К (наприклад зелені овочі), послаблюють дію варфарину. Даний перелік взаємодії варфарину може бути неповним. Для більшої безпеки пацієнти повинні інформувати лікаря перед початком прийому будь-яких лікарських засобів, у т.ч. рослинних лікарських засобів і вітамінних препаратів.

## **Фармакологічні властивості.**

**Фармакодинаміка.** Варфарин або 4-гідроксикумарин – антикоагулянт, дія якого зумовлена пригніченням синтезу факторів коагуляції, зв'язаних з вітаміном К (II, VII, IX і X фактори). У терапевтичних дозах варфарин зменшує швидкість синтезу факторів згортання на 30-50 %, а також знижує їх біологічну активність. Варфарин також пригнічує синтез протейнів С та S. Не впливає на вже утворені фактори згортання у системному кровотоці, тому від моменту прийому препарату внутрішньо до розвитку ефекту проходить 8-12 годин. Максимальна ефективність препарату настає на 2-7-й день (протягом цього часу фактори згортання, що вже циркулюють у крові, виводяться з організму). Після одноразового прийому тривалість дії сягає 5 діб. З його ізомерів S-варфарин приблизно у 5 разів сильніший за R-варфарин.

**Фармакокінетика.** Швидко та практично повністю всмоктується з травного тракту. Після перорального застосування біодоступність варфарину вище 90 %, 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 і в дуже незначній кількості – у грудне молоко. Варфарин метаболізується у печінці за допомогою ферментів CYP2C9 (S-варфарин), CYP1A2 і CYP3A (R-варфарин)

він перетворюється на неактивні метаболіти, які виводяться із сечею. Період напіввиведення S-варфарину становить 18-35 годин, а R-варфарину – від 20 до 70 годин.

**Фармацевтичні характеристики.**

**Основні фізико-хімічні властивості:** таблетки блакитного кольору, з крапленнями, круглої форми, з плоскою поверхнею з односторонньою насичкою у формі хреста – таблетки 2,5 мг; з двоопуклою поверхнею та рисою – таблетки 3 мг.

**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; 1, 3 або 10 блістерів у картонній пачці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.** ТОВ «Фарма Старт».

**Місцезнаходження.** Україна, 03124, м. Київ, бул. І. Лепсе, 8.