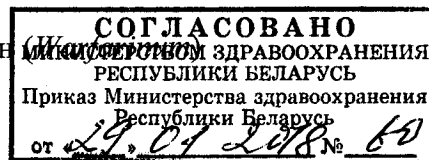


## ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА

### 1. НАЗВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА

Торговое название: ВАРФАРЕКС®

Международное непатентованное название: Варфарин



### 2. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

#### Описание

Таблетки 3 мг – круглые плоскоцилиндрические таблетки голубого цвета с более темными вкраплениями, с фаской и риской на одной стороне (для деления на две равные части/дозы, или для облегчения глотания).

Таблетки 5 мг – круглые плоскоцилиндрические таблетки розового цвета с более темными вкраплениями, с фаской и риской (для деления на четыре равные части/дозы, или для облегчения глотания) на одной стороне.

### 3. СОСТАВ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА

1 таблетка содержит:

*активное вещество* – 3 мг или 5 мг натрия варфарината;

*вспомогательные вещества*: лактозы моногидрат, целлюлоза микрокристаллическая, кросповидон, магния стеарат, индигокармин (Е 132) (для таблеток 3 мг) и пунцовый 4R (Е 124) (для таблеток 5 мг).

### 4. ФОРМА ВЫПУСКА

Таблетки 3 мг или 5 мг.

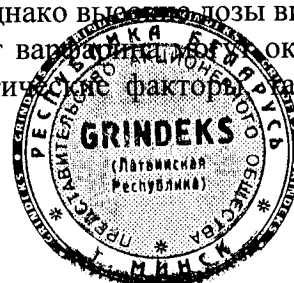
### 5. КОД КЛАССИФИКАЦИИ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА

Антитромботические средства. Антагонисты витамина К. Код АТХ: В01А А03.

### 6. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

#### Фармакодинамика

Варфарин принадлежит к группе антикоагулянтов - производных кумарина. Варфарин индуцирует антикоагулянтный эффект, конкурентно блокируя фермент витамин-К-эпоксид-редуктазу, тем самым, уменьшая переход витамина К в его активную форму. Вследствие этого нарушается карбоксилирование остатков глутаминовой кислоты предшественников факторов свёртывания крови (протромбина, факторов VII, IX, X), благодаря чему эти факторы становятся биологически неактивными. В результате наблюдается частичное ингибирование факторов свертывания II, VII, IX, X, а также естественного ингибитора витамин К-зависимого свертывания крови протеина С и его кофактора протеина S. Антикоагулянтный эффект варфарина развивается, когда запасы активных факторов свертывания в организме уменьшаются, и они заменяются неактивными. В течение нескольких дней система гемостаза достигает равновесия на новом уровне. Максимальный эффект антикоагулянтной терапии наблюдается через 72-96 часов, восстановление активности витамин К-зависимых факторов свертывания происходит в течение 4-5 дней после отмены препарата. Антикоагулянтный эффект варфарина можно уменьшить применением витамина К, однако высокие дозы витамина К могут вызвать резистентность к варфарину. На эффект варфарина оказывают влияние как фармакодинамические, так и фармакокинетические факторы, такие как



метаболизм и клиренс, которые определяют высокую индивидуальную вариабельность ответа на препарат. Вследствие чего некоторым пациентам для достижения терапевтического эффекта необходимы очень низкие дозы препарата, в то время как у других развивается резистентность, что требует увеличения дозы.

#### **Фармакокинетика**

Варфарин является рацемической смесью (S)-варфарина и (R)-варфарина. Антикоагулирующий эффект (S)-варфарин в 2-5 раз сильнее, чем (R)-варфарина. Кинетика варфарина не зависит от дозы.

#### **Всасывание**

Варфарин всасывается быстро и полностью.

#### **Распределение**

Объем распределения варфарина сравнительно малый; кажущийся объем распределения составляет приблизительно 0,14 л/кг. Варфарин в большой степени связывается с белками плазмы (98-99 %).

#### **Биотрансформация и выведение**

Варфарин почти полностью выводится, метаболизируясь до неактивных метаболитов. (R)-варфарин, среди прочего, метаболизируют CYP1A2, CYP3A4 и карбонилредуктаза, а (S)-варфарин почти полностью метаболизирует полиморфный фермент CYP2C9. Полиморфизм CYP2C9, вызывающий существенное различие между индивидами в способности метаболизировать (S)-варфарин, означает то, что та же самая доза может вызвать большие вариации достигнутой концентрации (S)-варфарина. Период полувыведения (R)-варфарина составляет 37-89 часов; (S)-варфарина – 21-43 часа. Исследования радиоактивного меченного варфарина свидетельствуют, что до 90 % перорально примененной дозы обнаружены в моче, главным образом, в виде метаболитов. После окончания терапии варфарином уровень протромбина нормализуется примерно через 4-5 дней.

#### **Особые группы пациентов**

*Пожилые пациенты:* ограниченное количество данных свидетельствует, что фармакокинетика варфарина не зависит от возраста.

*Нарушение функции почек:* у пациентов с нарушениями функции почек в зависимости от сопутствующих заболеваний может потребоваться большая или меньшая доза варфарина.

*Нарушение функции печени:* нарушения функции печени могут усилить эффект варфарина, ингибируя синтез коагулирующего фактора и уменьшая метаболизм варфарина.

### **7. ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ**

- Профилактика системной эмболии у пациентов с ревматической болезнью сердца и фибрилляцией предсердий;
- Лечение и профилактика венозного тромбоза и легочной эмболии;
- Профилактика тромбоэмболических осложнений у пациентов с протезированными клапанами сердца;
- Лечение и профилактика транзиторной церебральной ишемической атаки.

### **8. СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ**

#### **Диапазон целевого МНО при терапии пероральными антикоагулянтами**

Профилактика тромбоэмболических осложнений у пациентов с протезированными клапанами сердца: МНО 2,5-3,5.

Другие показания: МНО 2,0-3,0.



Варфарин назначается один раз в сутки. Продолжительность лечения определяется врачом.

Варфарин необходимо применять в одно и то же время суток.

#### Взрослые

Пациентам с нормальной массой тела и исходным МНО менее 1,2 следует применять 10 мг варфарина три дня подряд. Дальнейшие дозы, принимая во внимание уровень МНО в четвертый день, представлены в таблице.

Рекомендуемая начальная доза для амбулаторных пациентов и пациентов с врожденным дефицитом С или S белка составляет 5 мг варфарина (\*) три дня подряд. Дальнейшие дозы, принимая во внимание уровень МНО в четвертый день, представлены в таблице.

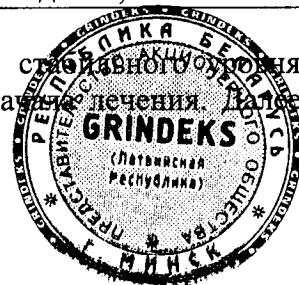
#### *Пожилые пациенты, пациенты с пониженной массой тела*

Рекомендуемая начальная доза составляет 5 мг варфарина (\*) два дня подряд. Дальнейшие дозы, принимая во внимание уровень МНО в третий день, представлены в таблице.

*Пациенты с исходным МНО выше 1,2, пациенты с заболеваниями или принимающие лекарства, которые влияют на эффективность терапии антикоагулянтами, рекомендуемая начальная доза составляет 5 мг варфарина (\*) два дня подряд. Дальнейшие дозы, принимая во внимание уровень МНО в третий день, представлены в таблице.*

День	МНО	Доза варфарина, мг/день
Первый	-	10 (5*)
Второй	-	10 (5*)
Третий	<2,0	10 (5*)
	2,0-2,4	5
	2,5-2,9	3
	3,0-3,4	2,5
	3,5-4,0	1,5
	>4,0	пропустить один день
Четвертый-шестой	<1,4	10
	1,4-1,9	7,5
	2,0-2,4	5
	2,5-2,9	4,5
	3,0-3,9	3
	4,0-4,5	пропустить один день, потом 1,5
>4,5	пропустить два дня, потом 1,5	
Седьмой-	1,1-1,4	Недельная доза варфарина Увеличить на 20% Увеличить на 10% Дозу не менять Уменьшить на 10% Пропустить до МНО < 4,5, затем продолжить с дозой, меньшей на 20%
	1,5-1,9	
	2,0-3,0	
	3,1-4,5	
	>4,5	

МНО следует измерять каждый день до достижения стабильного уровня целевого МНО, обычно это происходит в течение 5-6 дней с начала лечения. Далее интервал



между измерениями МНО удлиняют по неделе до достижения одного измерения в течение четырех недель. Интервал между измерениями должен быть меньше 4 недель, если результаты МНО сильно отличаются или у пациентов имеется заболевание печени или какое-либо другое заболевание, влияющее на всасывание витамина К. Начало применения новых препаратов или прекращение применения старых требует более частого определения МНО. При длительном лечении изменяют недельную дозу варфарина (общая доза варфарина, которую пациент получает в течение недели) в соответствии с вышеупомянутой таблицей. При необходимости изменения дозы следующее измерение МНО проводят через 1 или 2 недели. Затем интервал опять можно постепенно увеличить до 4 недель.

#### *Пожилые пациенты*

Пожилым пациентам необходимы меньшие дозы, чем молодым взрослым. Возраст не влияет на фармакокинетику варфарина. Уменьшенная доза необходима вследствие фармакодинамических изменений.

#### *Пациенты с нарушениями деятельности печени*

Печень является важнейшим органом в синтезе протеинов плазмы, в том числе фактора свертывания плазмы крови. Доказано, что болезнь печени вызывает нарушение гемостаза, в том числе удлинение протромбинового времени (ПВ). В результате нарушенного синтеза фактора свертывания крови и ослабленного метаболизма варфарина у пациентов с нарушением деятельности печени возможна повышенная ответная реакция на терапию антикоагулянтами. Такая реакция перед началом широкого применения варфарина выявлена также у других пероральных антикоагулянтов при лечении пациентов с нарушенной функцией печени. В отдельных случаях у пациентов с печеночной недостаточностью выявлены холестатические нарушения. Пациентам с нарушением деятельности печени во время применения варфарина необходимо соблюдать осторожность.

#### *Пациенты с нарушением деятельности почек*

У пациентов с нарушениями функции почек необходимо тщательно контролировать МНО и клиническое состояние пациента.

#### Дети

Начало и продолжение терапии антикоагулянтами у детей проводят педиатры. Дозу можно подобрать в соответствии с таблицей.

Первый день	Если основное МНО составляет 1,0-1,3 – доза насыщения 0,2 мг/кг перорально
Дни насыщения со 2-го по 4-ый, если МНО составляет: 1,1-1,3 1,4-1,9 2,0-3,0 3,1-3,5 >3,5	Тактика: повторить дозу насыщения 50 % от дозы насыщения 50 % от дозы насыщения 25 % от дозы насыщения дождаться МНО < 3,5, затем возобновить применение дозы, составляющей 50 % от предыдущей дозы (недельная доза).
Поддержание, если МНО составляет:	Тактика (недельная доза):



1,1-1,4	увеличить на 20 %
1,5-1,9	увеличить на 10 %
2,0-3,0	дозу не менять
3,1-3,5	уменьшить на 10 %
>3,5	дождаться МНО<3,5, затем возобновить применение дозы, меньшей на 20 %

### Плановая операция

Пре-, пери- и постоперационная антикоагулирующая терапия может быть осуществлена следующим образом (при необходимости быстрого устранения антикоагулирующего эффекта см. раздел *Передозировка*).

Определить МНО за одну неделю до плановой операции.

За 1-5 дней до операции прекратить применение варфарина. Если у пациента высокий риск тромбозов, профилактически ввести подкожно низкомолекулярный гепарин.

Прекращение применения варфарина зависит от МНО. Варфарин прекратить применять:

- за 5 дней до операции, если МНО>4,0
- за 3 дня до операции, если МНО 3,0-4,0
- за 2 дня до операции, если МНО 2,0-3,0

Вечером перед операцией определить МНО. Если МНО>1,8, перорально или внутривенно ввести 0,5-1 мг витамина К<sub>1</sub>. В операционный день оценить необходимость инфузии не фракционированного гепарина или профилактического применения низкомолекулярного гепарина.

На 5-7 день после операции одновременно с возобновлением терапии варфарином продолжить подкожное введение низкомолекулярного гепарина.

При малых операциях возобновить применение варфарина в обычной поддерживающей дозе вечером операционного дня, при больших операциях – в день, когда возобновляют энтеральное питание.

*Если Вы пропустили очередной прием препарата, примите его незамедлительно. Не применяйте двойную дозу для замены пропущенной. Продолжайте прием согласно рекомендациям врача.*

### **9. ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ**

Побочные эффекты классифицированы по системам и органам с указанием частоты встречаемости: очень часто ( $\geq 1/10$ ), часто ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечасто ( $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ), редко ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1000$ ), очень редко ( $< 1/10\ 000$ ), не известно (нельзя определить по имеющимся данным).

Группы систем и органов	Частота	Побочные действия
Кровеносная и кроветворная системы	Часто Нечасто Редко  Очень редко	Кровотечение Анемия Кумариновый некроз, окрашивание пальцев ног в пурпурный цвет, эозинофилия Варфарин



Обмен веществ и питание	Редко	Холестериновая эмболия
Дыхательная система, грудная клетка и средостение	Очень редко	Кальцификация трахеи
Желудочно-кишечный тракт (ЖКТ)	Часто	Тошнота, рвота, понос, боль в животе
Печень, желчевыводящие пути	Нечасто Очень редко	Желтуха Обратимое повышение активности ферментов печени, холестатический гепатит
Кожа и подкожные ткани	Редко Очень редко Не известно	Некроз кожи Обратимая алопеция, высыпания Кальцификация
Репродуктивная и мочевыделительная система	Очень редко	Приапизм, гематурия, нефрит, уrolитиаз, тубулярный некроз
Иммунная система	Очень редко	Аллергические реакции (обычно в виде высыпаний на коже)

Часто (1-10 %) наблюдаемое побочное действие варфарина – осложнение кровотечения. Общий показатель кровотечения составляет приблизительно 8 % в год, что включает небольшое кровотечение (6 % в год), тяжелое кровотечение (1 % в год) и летальное кровотечение (0,25 % в год). Наиболее частый фактор риска интракраниального кровотечения – нелеченная или неконтролируемая гипертензия. Возможность кровотечения возрастает, если МНО значительно превышает целевой уровень. Если кровотечение развивается при МНО на желаемом целевом уровне, то обычно имеется состояние сопутствующего заболевания или требующее исследования.

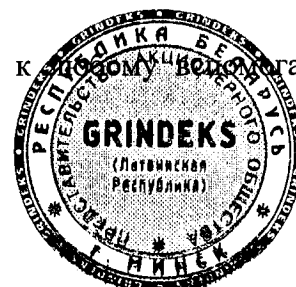
Кумариновый некроз – редкое (< 0,1 %) осложнение при лечении варфарином. Некроз обычно начинается с опухания и потемнения кожи нижних конечностей и ягодиц, а также в других местах. Позже поражения становятся некротическими. В 90 % случаев некроз развивается у женщин; поражения наблюдаются с 3-его по 10-й день приема препарата и этиология предполагает дефицит белков С или S. Врожденная недостаточность этих белков может быть причиной осложнений, поэтому прием варфарина должен начинаться одновременно с введением гепарина и малыми начальными дозами препарата. Если возникает осложнение, то прием варфарина прекращают и продолжают введение гепарина до заживления или рубцевания поражений.

Окрашивание пальцев ног в пурпурный цвет – еще более редкое осложнение при терапии варфарином. Пациенты – обычно мужчины с атеросклерозом. Варфарин вызывает геморрагии атероматозных бляшек, приводящие к микроэмболиям. Возникают симметричные пурпурные поражения кожи пальцев и подошв стоп, сопровождающиеся жгучими болями. При прекращении применения варфарина указанные симптомы постепенно исчезают.

*При появлении перечисленных побочных реакций, а также при появлении побочной реакции, не упомянутой в инструкции, необходимо обратиться к врачу.*

## 10. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- Повышенная чувствительность к варфарину и/или к любому другому веществу, входящему в состав препарата.



- Беременность.
- В течение 48 часов после родов.
- Острое кровотечение.
- В течение 72 часов после обширных оперативных вмешательств во избежание риска развития тяжелых кровотечений, аневризмы сосудов.
- Спинальная пункция или другая терапевтическая процедура с риском неконтролируемого кровотечения.
- Склонность к кровотечению (болезнь Виллебранта, гемофилия, тромбоцитопения и нарушения функций тромбоцитов).
- Тяжелая печеночная недостаточность или цирроз печени.
- Нелеченная или неконтролируемая гипертензия.
- Недавнее внутричерепное кровоизлияние. Состояния, сопровождающиеся высоким риском внутричерепного кровоизлияния, например, аневризма церебральной артерии.
- Склонность к обморокам (падениям).
- Недавно перенесенная черепно-мозговая травма, оперативные вмешательства на головном, спинном мозге или глазах.
- Состояния, сопровождающиеся высоким риском кровотечений из желудочно-кишечного тракта и мочевыводящих путей, например желудочно-кишечные кровотечения в анамнезе, имеющиеся на данный момент или недавно перенесенные язвы желудочно-кишечного тракта, варикозное расширение вен пищевода, злокачественные новообразования.
- Инфекционный эндокардит или перикардит.
- Деменция, психоз, алкоголизм или другие ситуации, при которых содействие может быть недостаточным, и лечение антикоагулянтами нельзя провести безопасно.

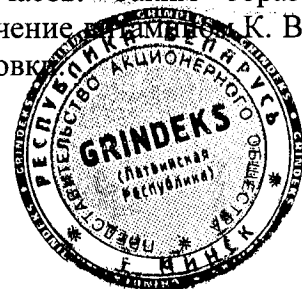
## 11. ПЕРЕДОЗИРОВКА

### *Симптомы*

Все симптомы появляются в результате нарушения коагуляции. Возможны симптомы кровотечения почти во всех органах. В некоторых случаях симптомами являются небольшое кровотечение, например, кровотечение слизистых, гематурия. Выраженное отравление может вызвать, например, гемоптоз, гематемезис, мелену, петехии, экхимозы, интракраниальное кровотечение, геморрагический шок. Иногда единственным симптомом являются измененные данные лабораторного анализа.

### *Лечение*

Если с момента приема препарата в дозе, превышающей терапевтическую, прошло не более 1 часа, можно принять активированный уголь. МНО следует повторно наблюдать несколько дней. На основании тестов коагуляции и клинических симптомов 1-4 раза в день внутривенно вводят 10 мг витамина К (детям до 12 лет применяют половину дозы). В случае тяжелых отравлений применяют большие дозы витамина К, и в случаях тяжелых кровотечений пополняют фактор свертывания плазмой (желательно свежезамороженной) или концентратом свертывания крови (концентрат протромбинового комплекса) и, возможно, транексамовой кислотой. В случае сомнений всегда консультируйтесь с местным гематологом или токсикологическим центром. Пациентам, получившим антикоагулирующую терапию и которым полная обратимость нежелательна, назначают факторы свертывания (но не витамин К). Период полувыведения варфарина составляет 20-55 часов. Таким образом, при передозировке необходимо длительное наблюдение и лечение витамином К. В таблице далее представлены мероприятия при лечении передозировки.



Клиническая ситуация	Подбор доз/другое лечение
Нет кровотечения, МНО > 4	Подождать 1 день. Подобрать дозу.
Нет кровотечения, МНО > 6	Подождать 1-2 дня. Подобрать дозу. Срочно провести новую проверку.
Нет кровотечения, МНО > 8	Оценить применение 1-2 мг витамина К подкожно, внутривенно или перорально. Подождать 2 дня. На следующий день провести проверку. Подобрать дозу.
Небольшое кровотечение	Ждать с применением варфарина 1-2 дня. Возможно применение витамина К, как указано ранее.
Тяжелое кровотечение	Срочно понизить уровень МНО до 1,5-1,6. Оценивают, как 10 мг/кг свежемороженой плазмы понижают МНО от 7 до 4 или от 4 до 2,2. Одна единица концентрата коагулирующего фактора равноценна 1 мл плазмы. Эффект моментальный, но через 6 часов уменьшается. Если эффект варфарина может быть прерван, одновременно с плазмой/концентратом коагулирующего фактора внутривенно вводят 5-10 мг витамина К. Меньшую дозу витамина К (2-5 мг) применяют, если ожидается, что лечение варфарином продолжится. Эффект витамина К появляется через 6-12 часов, достигая максимального значения через 24 часа.
Интоксикация/отравление	В случае кровотечения смотреть ранее сказанное. 10 мг витамина К 3-4 раза в день, до оценки устранения эффекта варфарина. Может понадобиться лечение в течение нескольких дней.

## 12. МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ

Если необходим быстрый антитромботический эффект, необходимо начинать с применения гепарина. Затем гепарин следует применять одновременно с начатой терапией варфарином по крайней мере 5-7 дней до достижения целевого МНО и по крайней мере 2 дня после.

При одновременном применении варфарина с другими лекарствами, препаратами растительного происхождения и пищевыми добавками существует высокий риск взаимодействия. Поэтому, начиная или прекращая лечение другими лекарствами во время терапии варфарином, необходим усиленный контроль терапевтической ответной реакции варфарина.

Известно, что ответная реакция варфарина и требования дозировки связаны с генетическими изменениями, которые зависят от аллелей CYP2C9 и VKORC1 и могут сильно отличаться между индивидами и этническими группами. Может потребоваться подбор дозы на основании генотипа пациента. Пациентам, которые классифицированы как слабые метаболизаторы CYP2C9, обычно нужны меньшие начальная и поддерживающая дозы.





Резистентность к варфарину является очень редко наблюдаемым явлением. Относительно этого имеются только единичные сообщения. Для достижения терапевтического эффекта таким пациентам необходимы в 5-20 раз большие дозы варфарина. При плохой ответной реакции пациента на применение варфарина следует исключить другие наиболее вероятные причины: несоответствие пациента, взаимодействие с другими препаратами и продуктами питания, а также лабораторные ошибки.

Для предотвращения кумаринового некроза пациентов с врожденным дефицитом антитромботических белков С или S сначала следует лечить гепарином. Последующая начальная насыщающая доза варфарина не должна превышать 5 мг в день. Применение гепарина следует продолжать 5-7 дней, как описано ранее.

Особую осторожность следует соблюдать при лечении пожилых пациентов. Следует убедиться в соответствии пациента и способности следовать строгим указаниям. Печеночный метаболизм варфарина и синтез факторов свертывания крови у пожилых пациентов замедляется. Это может легко вызвать чрезмерный эффект варфарина. Лечение следует начинать с осторожностью.

Во время хирургической процедуры следует соблюдать осторожность, и МНО следует отрегулировать в соответствии с уровнем, подходящим для процедуры.

Следует избегать резких изменений диетических привычек, так как количество витамина К в пище может повлиять на терапию варфарином. Обстоятельства, которые могут влиять на терапию – переход на вегетарианскую диету, экстремальные диеты, депрессия, рвота, диарея, стеаторея или мальабсорбция другого происхождения.

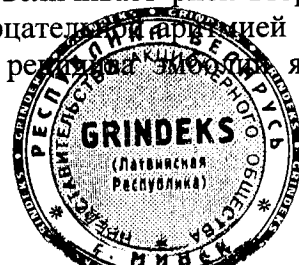
Если во время лечения варфарином появляется кровотечение, независимо от имеющегося уровня МНО, следует думать о местных причинах. Кровотечение из желудочно-кишечного тракта может быть связано с язвой или опухолью, и кровотечение из уrogenитального тракта может вызвать опухоль или инфекция.

Кровотечения, иногда угрожающие жизни являются серьезным побочным эффектом терапии варфарином. Необходима регулярная оценка соотношения риска кровотечения и потенциальной пользы от терапии.

Наиболее вероятными факторами риска возникновения кровотечений является МНО > 4,0, возраст старше 65 лет, нестабильный показатель МНО, недавно перенесенное желудочно-кишечное кровотечение, неконтролируемая артериальная гипертензия, цереброваскулярные заболевания, серьезные болезни сердца, анемия, злокачественная опухоль, травма, почечная недостаточность, одновременный прием других лекарственных средств, обладающих антикоагулянтными свойствами. У всех пациентов, которые принимают варфарин, должен регулярно проводиться контроль МНО.

Пациенты с повышенным риском возникновения кровотечений нуждаются в более частом измерении МНО и более тщательном подборе дозы. Пациенты должны быть предупреждены о мерах по минимизации риска возникновения кровотечения, а также немедленно сообщать врачу о появлении симптомов кровотечения.

Прием антикоагулянтов после ишемического инсульта увеличивает риск вторичного кровоизлияния в область инфаркта мозга. Больным с мерцательной аритмией показан длительный прием варфарина, при этом риск раннего рецидива эмболии является



низким, в связи с чем обоснованным является перерыв в лечении после ишемического инсульта. Терапию варфарином следует возобновить на 2-14 день после ишемического инсульта, в зависимости от размера инсульта и уровня артериального давления. У пациентов с обширным тромбоэмболическим инсультом или неконтролируемой артериальной гипертензией терапию варфарином следует прекратить на период 14 дней.

Прием варфарина не следует прекращать перед рутинным стоматологическим хирургическим вмешательством, таким как удаление зуба. При этом следует контролировать, и при необходимости регулировать МНО.

Прием алкоголя может влиять на метаболизм варфарина и увеличивать риск кровотечений.

Гипертиреоз, лихорадка и декомпенсированная сердечная недостаточность могут усилить эффект варфарина. При гипотиреозе эффект варфарина может быть меньше.

При печеночной недостаточности средней тяжести эффект варфарина усиливается. Почечная недостаточность и нефротический синдром повышают концентрацию свободной фракции варфарина в плазме, что в зависимости от побочных заболеваний пациента, может увеличить или уменьшить эффект варфарина.

Во всех этих случаях необходимо тщательное наблюдение за клиническим состоянием пациента и показателями МНО.

Кальцифилаксия является редким синдромом, для которого характерна кальцификация кровеносных сосудов и некроз кожи, и которая связана с высокой смертностью. Это состояние наблюдают, главным образом, у пациентов с болезнью почек в терминальной стадии, которым проведен гемодиализ, или у пациентов с известными факторами риска, например, дефицитом протеинов С и S, гиперфосфатемией, гиперкальциемией или гипоальбуминемией. В редких случаях кальцифилаксия наблюдается у пациентов, которые применяют варфарин, и у которых нет болезни почек. При диагностированной кальцифилаксии следует начать соответствующее лечение и оценить возможное прекращение лечения варфарином.

Таблетки 3 мг и 5 мг содержат лактозу, поэтому их не следует применять пациентам с редкой врожденной непереносимостью галактозы, дефицитом *Lapp* лактазы или мальабсорбцией глюкозы-галактозы.

Таблетки 5 мг содержат краситель пунцовый 4R (E 124), который может вызывать аллергические реакции.

#### *Применение при беременности и в период лактации*

##### *Беременность*

Варфарин проникает через плаценту. Терапия варфарином у беременных женщин может привести к варфариновой эмбриопатии (назальная гипоплазия и хондродисплазия), а также стать причиной геморрагий и нарушений в развитии центральной нервной системы плода. Таким образом, варфарин не должен назначаться в период беременности, его применение в первом и третьем триместре противопоказано.

Женщины детородного возраста, принимающие варфарин, должны использовать эффективные методы контрацепции в период лечения.

##### *Кормление грудью*





предрасположенность пациента к осложнениям тяжелых кровотечений. У пенициллинов в больших дозах имеется похожий эффект на первичный гемостаз.

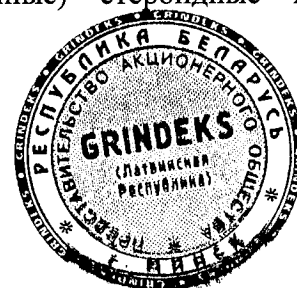
Анаболические стероиды, азапропазон, эритромицин и некоторые цефалоспорины уменьшают витамин К-зависимый синтез фактора свертывания и потенцируют эффект варфарина. Чрезмерное количество витамина К в пище уменьшает эффект варфарина. Ослабленное всасывание витамина К, например, в случае диареи, может усилить эффект варфарина. Пациенты, у которых в пище недостаточно витамина К, зависят от витамина К<sub>2</sub>, производимого кишечными бактериями. У таких пациентов многие антибиотики могут уменьшить синтез витамина К<sub>2</sub>, вызывая увеличенный эффект варфарина. Чрезмерное употребление алкоголя наряду с печеночной недостаточностью потенцирует эффект варфарина. Хинин, содержащийся в тонике, также может вызвать усиление эффекта варфарина.

При необходимости облегчения боли во время применения варфарина рекомендуется парацетамол или опиаты.

Варфарин может усилить эффект пероральных противодиабетических средств группы сульфонилируринов.

Следующие препараты могут усилить эффект варфарина:

- все НПС и антикоагулянты;
- анальгетические средства: декстропропоксифен, парацетамол (действие появляется после 1-2 недель непрерывного лечения), трамадол;
- противоаритмические средства: амиодарон, пропафенон, хинидин;
- антибактериальные средства: амоксицилин, азитромицин, цефалексин, цефамандол, цефименоксим, цефметазол, цефоперазон, цефуроксим, ципрофлоксацин, доксициклин, эритромицин, гатифлоксатин, грепафлоксацин, хлорамфеникол, изониазид, кларитромицин, латамоксеф, левофлоксацин, метронидазол, моксифлоксацин, налидиксиновая кислота, норфлоксацин, офлоксацин, рокситромицин, сульфафеназол, сульафуразол, сульфаметизол, сульфаметоксазол-триметоприм, тетрациклин;
- противогрибковые средства: флуконазол, итраконазол, кетоконазол, миконазол (также гель для применения в полости рта);
- средства против подагры: аллопуринол, сульфинпиразон;
- противоопухолевые и иммуномодулирующие средства: циклофосфамид, этопозид, фторурацил, флутамид, ифосфамид, капецитабин, лефлуномид, месна, метотрексат, сульфофенур, тамоксифен, тегафур, трастузумаб;
- сердечно-сосудистые средства: дигоксин, метолазон, пропранолол;
- желудочно-кишечные средства: циметидин, омепразол;
- средства, регулирующие липидный уровень: безафибрат, фенофибрат, флувастатин, гемфиброзил, клофибрат, ловастатин, симвастатин;
- витамины: витамин А, витамин Е;
- другие: дисульфирам, этакриновая кислота, фенитоин, флувоксамин, вакцина против гриппа, хинин, хлоралгидрат, альфа- и бета-интерфероны, карбоксиуридин, кодеин, прогуанил, (анаболические и андрогенные) стероидные гормоны, троглитазон, вальпроевая кислота, зафирлукаст;



- имеются сообщения, которые свидетельствуют, что носкапин, как и глюкозамин с или без хондроитина сульфата могут увеличивать МНО у пациентов, которые применяют варфарин.

Следующие препараты могут уменьшить эффект варфарина:

- антибактериальные средства: диклоксацилин, флуклоксацилин, клоксацилин, нафцилин, рифампицин;
- противоэпилептические средства: фенobarбитал, карбамазепин, примидон;
- противоопухолевые и иммуномодулирующие средства: азатиоприн, циклоспорин, меркаптопурин, митотан;
- анксиолитические седативные, гипнотические и антипсихотические средства: барбитураты, хлордиазепоксид;
- диуретические средства: хлорталидон, спиронолактон;
- другие: аминоглутетимид, дизопирамид, гризеофульвин, холестирамин, месалазин, невирапин, тразодан, витамин С.

**Препараты растительного происхождения** могут как усиливать действие варфарина, например, гинкго (*Ginkgo biloba*), чеснок (*Allium sativum*), дягиль лекарственный (*Angelica sinensis*, содержит кумарины), папайя (*Carica papaya*) и шалфей (*Salvia miltiorrhiza*, замедляет выведение варфарина), так и уменьшать его действие, например, женьшень (*Panax spp.*). Эффект варфарина может уменьшиться при одновременном применении лекарственных препаратов зверобоя продырявленного (*Hypericum perforatum*). Это действие обусловлено содержащимися в составе зверобоя энзимами, разрушающими варфарин. Поэтому продукты, содержащие зверобой, нельзя комбинировать с варфарином. Ослабляющее действие может сохраняться спустя 2 недели после прекращения применения зверобоя. Если пациент уже применял препараты, содержащие зверобой, необходимо определить МНО и прекратить их применение. Следует тщательно контролировать МНО, так как после прекращения применения зверобоя оно может увеличиться. Может понадобиться подбор доз варфарина.

Во время лечения варфарином пищевые добавки следует применять с осторожностью.

При лечении варфарином содержание витамина К в пище должно быть по возможности постоянным. Самые богатые источники витамина К – зеленые овощи и листья, например, зелень амаранта, авокадо, брокколи, брюссельская капуста, белокочанная капуста, масло канола, листья шайо, лук, кориандр, огуречная кожура (но не очищенные огурцы), цикорий, листья капусты, киви, салат-латук, мята, зеленая горчица, оливковое масло, петрушка, горох, орехи фисташки, красные морские водоросли, зелень шпината, лук, соевые бобы, соевое масло, листья чая (но не чай), зелень репы, кресс-салат.

Следует избегать одновременного применения варфарина с соком клюквы и другими продуктами клюквы, так как они могут усилить действие варфарина.

Курение может ускорить клиренс варфарина, и курильщикам необходимы немного большие дозы, чем не курильщикам. С другой стороны, прекращение курения может усилить действие варфарина. Поэтому, если хронический курильщик прекращает курение, необходим тщательный контроль МНО.



**14. УСЛОВИЯ И СРОК ХРАНЕНИЯ**

Хранить в защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок хранения – 5 лет.

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке!

**15. УСЛОВИЯ ОТПУСКА**

По рецепту.

**16. УПАКОВКА**

По 30 или 100 таблеток во флаконе из полиэтилена с вдавливаемой крышкой и контролем первого вскрытия.

По 1 флакону вместе с инструкцией по медицинскому применению помещают в пачку из картона.

**17. ИНФОРМАЦИЯ О ПРОИЗВОДИТЕЛЕ (ЗАЯВИТЕЛЕ)**

АО ГРИНДЕКС. Ул. Крустпилс, 53, Рига, LV-1057, Латвия

Телефон: +371 67083205

Факс: +371 67083505

Электронная почта: [grindeks@grindeks.lv](mailto:grindeks@grindeks.lv)

Дата последнего пересмотра текста: ноябрь 2017 г.

