

**ИНСТРУКЦИЯ**  
по медицинскому применению лекарственного средства  
(листок вкладыш)

**Торговое название лекарственного средства:** ВАРФАРИН ШТАДА  
**Международное непатентованное название:** Варфарин  
**Лекарственная форма:** таблетки

**СОСТАВ**

*Активный компонент:* варфарин натрия 2,5 мг

*Вспомогательные компоненты:* лактозы моногидрат, крахмал кукурузный, кальция гидрофосфата дигидрат, индигокармин Е132, повидон 30, магния стеарат Е470.

**ОПИСАНИЕ**

Круглые таблетки двояковыпуклой формы с крестообразной риской, светло-голубого цвета.

Риска предназначена лишь для разламывания с целью облегчения проглатывания, а не для разделения на равные дозы.

**ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА**

Антитромботическое средство. Антагонисты витамина К.

Код АТХ: В01АА03

**ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА****Фармакодинамика**

Варфарин представляет собой антикоагулянт, который блокирует синтез витамин К-зависимых факторов свертывания крови. Витамин К необходим для синтеза факторов свертывания крови II, VII, IX и X в печени. Указанные факторы образуются путем карбоксилирования соответствующих белков-предшественников, при этом в ходе данного процесса витамин К окисляется до 2,3-эпоксида витамина К. Пероральные антикоагулянты предотвращают восстановление данного эпоксида обратно до витамина К. Вызываемая таким образом кумуляция эпоксида приводит к уменьшению концентрации витамина К и снижению скорости образования факторов свертывания. Концентрация этих компонентов в крови снижается, процесс свертываемости замедляется. Начало антикоагулянтного действия наблюдается через 36-72 часа от начала применения препарата с развитием максимального эффекта на 5-7 день приема. После прекращения приема лекарственного средства продолжительность антикоагулянтного действия зависит от восстановления синтеза витамин К-зависимых факторов свертывания крови, которое происходит в течение 4-5 дней.

**Фармакокинетика****Абсорбция**

Варфарин быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта. Однако скорость всасывания может незначительно варьировать в зависимости от индивидуальных особенностей организма.

**Распределение**

Связывание с белками плазмы крови составляет 97-99%.

**Метаболизм**

Варфарин представляет собой рацемическую смесь. Метаболиты, которые образуются в печени, являются неактивными или обладают низкой активностью. R- и S-изомеры метаболизируются в печени различными путями, при этом каждый из изомеров преобразуется в 2 различных спирта. Основным катализатором метаболизма для S-энантиомера варфарина является фермент CYP2C9, VKORC1, а для R-энантиомера –

CYP1A2 и CYP3A4. S-энантиомер обладает в 2-5 раз большей антикоагулянтной активностью, чем R-энантиомер, однако период полувыведения последнего больше. Пациенты с полиморфизмом фермента CYP2C9 (включая аллели CYP2C9\*2 и CYP2C9\*3) и VKORC1 могут иметь повышенный риск проявления избыточной антикоагулянтной активности и развития кровотечений.

#### *Выведение*

Варфарин выводится из организма в виде неактивных метаболитов с желчью, которые реабсорбируются в желудочно-кишечном тракте и выделяются с мочой. Период полувыведения составляет от 20 до 60 часов. Для R-энантиомера период полувыведения составляет от 37 до 89 часов, а для S-энантиомера – от 21 до 43 часов. Варфарин выделяется в грудное молоко в неактивной форме.

### **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ**

Профилактика системной эмболии у пациентов с ревматической болезнью сердца и фибрилляцией предсердий;

Лечение и профилактика венозного тромбоза и легочной эмболии;

Профилактика тромбоземболических осложнений у пациентов с протезированными клапанами сердца;

Лечение и профилактика транзиторной церебральной ишемической атаки.

### **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ**

Варфарин назначается один раз в сутки. Продолжительность лечения определяется врачом в соответствии с показаниями к применению.

#### **Взрослые пациенты**

##### Пациенты, которые ранее не принимали варфарин:

Начальная доза составляет 5 мг/сутки (2 табл. в сутки) в течение первых 4-х дней. На 5-й день лечения определяется международное нормализованное отношение (МНО) и, в соответствии с этим показателем, в дальнейшем доза определяется индивидуально. Обычно поддерживающая доза препарата составляет 2,5-7,5 мг/сутки (1-3 таблетки в сутки).

##### Пациенты, которые ранее принимали варфарин:

Рекомендуемая стартовая доза составляет двойную дозу известной поддерживающей дозы препарата и назначается в течение первых 2-х дней. Затем лечение продолжают с помощью известной поддерживающей дозы вплоть до 5-го дня лечения, когда проводят контроль МНО.

Применение более высоких нагрузочных доз варфарина не рекомендуется и в большинстве клинических ситуаций не оправдано. Более высокие нагрузочные дозы не приводят к ускорению достижения антикоагулянтного эффекта, но при этом повышают риск развития кровотечений.

##### Контроль антикоагулянтной активности:

Перед началом терапии необходимо провести тесты коагуляции. Варфарин обладает узким терапевтическим индексом, а чувствительность к варфарину может варьировать как у различных пациентов, так и у одного и того же пациента. По этой причине всегда следует проводить периодический контроль проводимой терапии. У некоторых пациентов отмечается повышенная по сравнению с другими чувствительность, что может быть обусловлено генетическими факторами (см. разделы «Меры предосторожности» и «Фармакологические свойства: Фармакокинетика»), пониженной функцией печени, застойной сердечной недостаточностью или лекарственными взаимодействиями (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

**Терапевтические уровни МНО**

Рекомендуется поддерживать показатель МНО от 2 до 3 в случае профилактики/лечения венозного тромбоза, эмболии легочной артерии, фибрилляции предсердий без поражения клапанов сердца, тяжелой дилатационной кардиомиопатии, осложненных пороков сердца, протезирования клапанов сердца биопротезами. Более высокие показатели МНО от 2,5 до 3,5 рекомендуются при протезировании клапанов сердца механическими протезами и осложненном инфаркте миокарда.

**Дети**

Данные о применении варфарина у детей ограничены. Начальная доза обычно составляет 0,2 мг/кг в сутки при нормальной функции печени и 0,1 мг/кг в сутки при нарушении функции печени. Поддерживающая доза подбирается в соответствии с показателями МНО. Рекомендуемые уровни МНО такие же, как и у взрослых. Лечение варфарином у детей должно проводиться опытным специалистом.

**Пожилые пациенты**

Не существует специальных рекомендаций по приему варфарина у пожилых людей. Однако пожилые пациенты должны находиться под тщательным наблюдением на предмет развития геморрагических осложнений, так как они имеют более высокий риск развития побочных эффектов.

**Пациенты с печеночной недостаточностью**

Нарушение функций печени, вероятно, увеличивает чувствительность к варфарину, поскольку печень продуцирует факторы свертывания крови, а также участвует в метаболизме варфарина. У этой группы пациентов необходим тщательный мониторинг показателей МНО. У пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью применение варфарина противопоказано (см. раздел «Противопоказания»).

**Пациенты с почечной недостаточностью**

У пациентов с нарушением функции почек требуется снизить дозу варфарина и проводить тщательный мониторинг (см. раздел «Меры предосторожности»).

**ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ**

- Гиперчувствительность к активному веществу или к любому из вспомогательных веществ
- Геморрагический инсульт (см. раздел «Меры предосторожности»)
- Клинически значимое кровотечение
- В течение 72 часов после обширных хирургических вмешательств с риском развития тяжелого кровотечения (для получения информации об иных оперативных вмешательствах см. раздел «Меры предосторожности»)
- В течение 48 часов после родов
- Первый и третий триместры беременности (см. раздел «Беременность и лактация»)
- Одновременный прием препаратов, взаимодействие с которыми может приводить к значительному увеличению риска кровотечения (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»)
- Тяжелая печеночная недостаточность (см. раздел «Способ применения и дозы»)
- Повышенный риск развития кровотечений (включая наличие у пациента геморрагического диатеза, варикозного расширения вен пищевода, артериальной аневризмы, пункции позвоночника, пептических язв желудка, тяжелых язв (включая хирургические раны), цереброваскулярных расстройств, бактериального эндокардита и злокачественной гипертензии)

## МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ

Большинство нежелательных явлений, возникающих при приеме варфарина, являются следствием избыточного антикоагулянтного действия, поэтому необходимо регулярно пересматривать необходимость терапии и прекращать ее, когда продолжение лечения не требуется.

Пациентам должен быть предоставлен информационный буклет («карта варфарина»), хранящийся у пациента, и информация о симптомах, при появлении которых им следует обратиться к врачу.

### Начало терапии варфарином

#### Мониторирование

В первые дни назначения варфарина в стандартном режиме дозирования следует контролировать уровень МНО ежедневно либо через день. После того, как уровень МНО стабилизируется в нужном диапазоне значений, допустимо контролировать МНО реже.

У пациентов с повышенным риском развития избыточной коагуляции, например, у пациентов с тяжелой степенью артериальной гипертензии, печеночной или почечной недостаточностью, а также у пациентов, испытывающих затруднения при выполнении назначенной схемы лечения, рекомендуется более частое проведение оценки уровня МНО.

#### Тромбофилия

У пациентов с недостаточностью протеина С существует риск развития некроза кожи на начальном этапе лечения варфарином. В связи с этим терапию следует проводить без использования нагрузочных доз варфарина даже в случае сопутствующего введения гепарина. Пациенты с дефицитом протеина S также находятся в группе риска: в таких случаях рекомендуется менее интенсивное начало терапии варфарином.

#### Кальцифилаксия

Кальцифилаксия является редким синдромом сосудистой кальцификации с кожным некрозом, который ассоциируется с высокой смертностью. Кальцифилаксия в основном наблюдается у пациентов с терминальной стадией хронического заболевания почек на диализе или у пациентов с известными факторами риска, такими как дефицит протеина С или S, гиперфосфатемия, гиперкальциемия, гипоальбуминемия. Редкие случаи кальцифилаксии были зарегистрированы у пациентов, принимавших варфарин при отсутствии сопутствующего заболевания почек. В случае выявления кальцифилаксии следует начать соответствующую терапию и рассмотреть вопрос о прекращении приема варфарина.

#### Риск развития кровотечения

Кровотечение является наиболее частым нежелательным эффектом при применении пероральных антикоагулянтов. Варфарин следует назначать с осторожностью у пациентов с риском тяжелого кровотечения (например, пациенты, одновременно принимающие нестероидные противовоспалительные средства, пациенты после недавно перенесенного ишемического инсульта, пациенты с бактериальным эндокардитом, желудочно-кишечным кровотечением в анамнезе). Факторы риска кровотечения включают в себя высокую интенсивность антикоагуляции (МНО > 4,0), возраст  $\geq 65$  лет, высокую степень вариабельности МНО, желудочно-кишечное кровотечение в анамнезе, неконтролируемую артериальную гипертензию, цереброваскулярные заболевания, тяжелые сердечно-сосудистые заболевания, риск падения, анемию, злокачественные опухоли, травмы, почечную недостаточность, прием сопутствующих препаратов (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). Всем пациентам, получающим варфарин, необходимо проводить регулярный мониторинг МНО. При этом



пациентам с высоким риском развития кровотечения мониторинг МНО следует проводить чаще, тщательно корректировать дозу варфарина для достижения требуемых значений МНО и сокращать продолжительность терапии. Пациенты должны быть проинформированы о способах минимизации риска кровотечения и немедленно сообщать врачу о признаках и симптомах кровотечения. Следует контролировать МНО и снижать дозу либо пропускать прием препарата в случае необходимости после консультации с врачом. В случае, если МНО оказывается слишком высоким, необходимо снизить дозу или приостановить терапию с последующим возобновлением. Уровень МНО следует контролировать в течение 2-3 дней, чтобы убедиться в его снижении. Любые сопутствующие антитромбоцитарные препараты следует назначать с осторожностью из-за повышенного риска кровотечения.

После того, как польза от использования тромбоземболической профилактики была сопоставлена с повышенным риском кровоизлияния, необходимо оценить способность пациента соблюдать лечение. Пациенты с токсикоманией, включая алкоголизм, или страдающие деменцией могут быть неспособны соблюдать режим лечения варфарином.

#### Кровотечение

Появление кровотечения может являться следствием передозировки варфарина. Информация по лечению кровотечений приведена в разделе *Передозировка*. Случаи внезапного кровотечения при приеме терапевтических дозировок варфарина всегда необходимо изучать с мониторингом уровня МНО.

#### Ишемический инсульт

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 тромбоземболическим инсультом или неконтролируемой артериальной гипертензией терапию варфарином следует прекратить на период 14 дней.

#### Нефропатия, связанная с приемом антикоагулянтов

Острое повреждение почек может возникнуть у пациентов с нарушением структурной целостности клубочков или с заболеванием почек в анамнезе, и возможно связано с эпизодами избыточного угнетения свёртываемости крови и гематурией. Сообщалось о нескольких случаях нефропатии у пациентов без заболевания почек в анамнезе. Пациентам с МНО, превышающим терапевтический диапазон и гематурией, рекомендуется тщательный мониторинг с оценкой функции почек (включая микроскопические исследования).

#### Хирургические вмешательства

Хирургические вмешательства без риска тяжелого кровотечения могут быть выполнены при уровне МНО < 2,5. В случае хирургических вмешательств, при которых существует риск тяжелого кровотечения, прием варфарина следует прекратить за 3 дня до операции. При необходимости продолжения терапии антикоагулянтами, например, при риске жизнеугрожающей тромбоземболии, уровень МНО должен быть снижен до < 2,5, и должна быть назначена терапия гепарином. В случае хирургических вмешательств и невозможности прекращения приема варфарина за 3 дня до операции, антикоагулянтный эффект должен быть компенсирован назначением витамина К в низкой дозе. Промежуток времени до возобновления терапии варфарином зависит от риска возникновения

послеоперационного кровотечения. В большинстве случаев терапия варфарином может быть возобновлена, как только пациент будет способен принимать пероральные препараты.

4208 - 2017

#### Стоматологическая хирургия

Прием варфарина не следует прекращать перед рутинным стоматологическим хирургическим вмешательством, например, удалением зуба. При этом следует контролировать и, при необходимости, регулировать уровень МНО.

#### Острая пептическая язва

В связи с высоким риском кровотечения терапия варфарином у больных с острой пептической язвой должна проводиться с осторожностью.

Данные пациенты должны регулярно наблюдаться у врача, их необходимо проинформировать о том, как распознать кровотечение и что делать в случае его появления.

#### Взаимодействия

Многие лекарственные средства и пищевые продукты взаимодействуют с варфарином и влияют на протромбиновое время (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). При любом изменении приема лекарственных средств, включая самостоятельное применение пациентом безрецептурных препаратов, следует активизировать мониторинг МНО. Пациентов следует проинструктировать о необходимости сообщать лечащему врачу о начале приема дополнительных лекарственных средств, включая безрецептурные препараты, лекарственные средства растительного происхождения или витамины.

#### Заболевания щитовидной железы

Уровень метаболизма варфарина зависит от функционального состояния щитовидной железы. В связи с этим пациентов с гипер- или гипотиреозом следует тщательно обследовать перед началом терапии варфарином.

#### Другие ситуации, когда могут потребоваться изменения дозы

Многие факторы могут влиять на антикоагулянтный контроль с варфарином. Факторы включают острое заболевание (то есть инфекцию), потерю веса, прекращение курения, увеличение веса, гипер- / гипотиреоз, рвоту, диарею, сердечную недостаточность с застоем в печени и лекарственные взаимодействия. Значительные изменения в диете могут повлиять на усвоение витамина К и, как таковые, могут изменить действие варфарина. Соответственно, мониторинг должен быть усилен в связи с изменением этих факторов.

Клиницистам и пациентам следует знать о повышенном потенциале кровотечений, особенно из желудочно-кишечного тракта, во время сопутствующей терапии НПВП и ацетилсалициловой кислотой (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

#### Иные меры предосторожности

В случае, если для достижения желаемого антикоагулянтного эффекта требуются дозы варфарина, превышающие обычные суточные дозы, следует заподозрить наличие врожденной либо приобретенной резистентности к варфарину.

#### Информация о генетических нарушениях

Пациенты с мутациями в гене фермента CYP2C9, VKORC1, имеют более длительный период полувыведения (см. раздел «Фармакологические свойства: фармакокинетика»).

СОГЛАСОВАНО  
МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
Протокол Министерства здравоохранения  
Республики Беларусь

Эти пациенты нуждаются в более низкой поддерживающей дозе и могут подвергаться риску чрезмерного кровотечения при использовании высоких нагрузочных доз. Генетическая изменчивость по отношению к VKORC1 может значительно повлиять на требования к дозе варфарина. Если семейная ассоциация с этим полиморфизмом известна, необходима дополнительная осторожность.

Не следует принимать варфарин пациентам с редкими генетическими нарушениями, связанными с непереносимостью галактозы, дефицитом фермента лактазы, нарушением всасывания глюкозы и галактозы.

## **ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ**

### **Использование при беременности**

На основании данных, полученных при применении варфарина у человека, варфарин может вызывать врожденные пороки развития и смерть плода в случае его приема в период беременности.

Женщины детородного возраста должны использовать надежные методы контрацепции в период лечения варфарином.

Варфарин быстро проникает через плаценту и может вызывать тяжелые пороки развития и кровоизлияния у плода. Возможны случаи смерти плода.

Прием варфарина противопоказан в первом триместре и на протяжении последних 4 недель беременности (см. раздел «Противопоказания»). Использование варфарина не рекомендуется в остальные периоды беременности, кроме случаев явной необходимости.

Использование варфарина в период беременности может привести к развитию фетального варфаринового синдрома – точечного хондродисплазии-подобного синдрома. Симптомами данного синдрома являются гипоплазия носа и точечная хондродисплазия, обнаруживаемая при рентгенографии (особенно в позвоночнике и длинных трубчатых костях), маленькие пальцы и кисти, атрофия зрительного нерва, микроцефалия, задержка умственного и физического развития, катаракта, ведущая к полной или частичной слепоте.

### **Использование в период грудного вскармливания**

Варфарин выводится с грудным молоком, но при применении его в терапевтических дозах не ожидается какого-либо воздействия на ребенка, находящегося на грудном вскармливании. Варфарин может быть использован в период грудного вскармливания.

### **Фертильность**

Данные в отношении фертильности отсутствуют или ограничены.

## **ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ**

Варфарин обладает узким терапевтическим индексом, и ряд лекарственных средств вступает во взаимодействие с данным антикоагулянтом. Пациенты должны быть осведомлены о необходимости консультации с лечащим врачом до начала терапии каким-либо препаратом, при ее прекращении или замене. Данное правило также применимо и в отношении лекарственных средств, отпускаемых без рецепта, лекарственных средств растительного происхождения, а также любых других лекарственных средств и витаминов, принимаемых в количествах, превышающих рекомендуемые суточные дозы. Интервалы для контроля терапии могут постепенно увеличиваться по мере повышения уверенности врача и пациента в выбранной схеме лечения. При назначении или отмене какого-либо дополнительного препарата мониторинг следует интенсифицировать для возможности корректировки дозы.

Лекарственные средства могут взаимодействовать с варфарином по фармакодинамическому и/или фармакокинетическому механизму.

**Кинетические взаимодействия:**

Варфарин метаболизируется ферментами печени. Под действием лекарственных средств, метаболизируемых этими же ферментами, возможно ингибирование или индуцирование данных ферментов. Это становится причиной повышения или снижения уровня варфарина в плазме (см. раздел «Фармакологические свойства: Фармакокинетика»).

Варфарин в высокой степени связывается с белками плазмы, что становится причиной возникновения взаимодействий по механизму высвобождения из этой связи.

Описание основных взаимодействий представлено в таблице ниже.

<b>Препараты, которые уменьшают эффект варфарина (уменьшая МНО)</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Апрепитант и противовирусные препараты (например, невирапин, ритонавир)</li> </ul>	Индукцируют метаболизм варфарина, опосредованный цитохромом (CYP) 2C9
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Бозентан</li> </ul>	Индукцирует активность фермента CYP-3A4 и, возможно, CYP2C9
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Холестирамин</li> </ul>	Уменьшает абсорбцию варфарина и препятствует энтерогепатической рециркуляции
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Противомикробные средства (например, диклосациллин, рифампицин)</li> <li>• Противосудорожные средства (например, карбамазепин, фенитоин)</li> <li>• Барбитураты (например, фенобарбитал)</li> <li>• Аминоглутетимид</li> </ul>	Повышают метаболизм варфарина
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Гризеофульвин</li> <li>• Феназон</li> </ul>	Механизм неизвестен
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Азатиоприн</li> </ul>	Противодействует эффекту варфарина
<b>Препараты, которые усиливают эффект варфарина (увеличивая МНО)</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Циметидин</li> <li>• Пропафенон</li> <li>• Антибактериальные средства, такие как               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Противогрибковые ЛС (например, флуконазол, итраконазол, кетоконазол, вориконазол)</li> <li>○ Макролиды (например, азитромицин, кларитромицин, эритромицин)</li> <li>○ Хлорамфеникол</li> <li>○ Метронидазол</li> </ul> </li> <li>• Дисульфирам</li> <li>• Амниодарон*</li> </ul>	Снижают метаболизм варфарина
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Другие антикоагулянты / ингибиторы агрегации тромбоцитов (например, абциксимаб, тирофибан, эптифибатид, клопидогрел и гепарин).</li> </ul>	Различные типы ингибирования факторов свертывания крови.
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Этакриновая кислота</li> <li>• Пенициллины (например, амоксициллин, клаксациллин)</li> <li>• Тамоксифен</li> </ul>	Механизм неизвестен



4208 - 2017

<ul style="list-style-type: none"> <li>Гиполипидемические ЛС (например, симвастатин, флувастатин, розувастатин, гемфиброзил)</li> </ul>	Конкурируют за CYP2C9- и CYP3A4-опосредованный метаболизм варфарина
<ul style="list-style-type: none"> <li>Хинидин</li> </ul>	Снижает синтез фактора свертывания
<ul style="list-style-type: none"> <li>Миконазол</li> </ul>	Снижает собственный клиренс варфарина и повышает содержание свободной фракции в плазме; ингибирует CYP-опосредованный метаболизм варфарина
<ul style="list-style-type: none"> <li>Стероидные гормоны (например, даназол, тестостерон)</li> </ul>	Ингибируют метаболизм варфарина и / или оказывает прямое влияние на коагуляцию и фибринолитические системы
<ul style="list-style-type: none"> <li>Гормоны щитовидной железы</li> </ul>	Повышают метаболизм витамин К-зависимых факторов свертывания крови
<ul style="list-style-type: none"> <li>Сульфаметоксазол</li> <li>Фенилбузатон</li> <li>Противоэпилептические средства (например, фосфенитоин, фенитоин)</li> </ul>	Ингибируют метаболизм варфарина и вытесняют варфарин из мест связывания с белками
<ul style="list-style-type: none"> <li>Капецитабин</li> <li>Фторурацил</li> </ul>	Даун-регуляция / снижение синтеза изоферментов CYP2C9
<ul style="list-style-type: none"> <li>Ифосфамид</li> </ul>	Ингибирует CYP3A4
<ul style="list-style-type: none"> <li>Иматиниб</li> </ul>	Конкурентное ингибирование CYP3A4 и вызванное иматинибом ингибирование CYP2C9 и CYP2D6-опосредованный метаболизм варфарина
<ul style="list-style-type: none"> <li>Ацетилсалициловая кислота</li> </ul>	Вытесняет варфарин из связи с альбумином плазмы, ингибирует метаболизм варфарина, оказывает прямой гипопротромбинемический эффект, вызывает эрозии желудка
<ul style="list-style-type: none"> <li>НПВС</li> <li>Трамадол</li> <li>Лефлуномид</li> </ul>	Конкурирует за метаболизм посредством ферментов CYP2C9
<ul style="list-style-type: none"> <li>Парацетамол</li> </ul>	Ингибирует CYP2C9-опосредованный метаболизм варфарина
<ul style="list-style-type: none"> <li>Парацетамол</li> </ul>	Ингибирует метаболизм варфарина или препятствует образованию факторов свертывания. Маловероятно, что данный эффект будет проявляться при редком применении парацетамола в дозах менее 2 г в сутки.
<ul style="list-style-type: none"> <li>Хинолоны (например, ципрофлоксацин, норфлоксацин)</li> <li>Преднизолон / Преднизон</li> <li>Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (например, флуоксетин, флувоксамин, пароксетин, сертралин) **</li> </ul>	Ингибируют метаболизм варфарина
<ul style="list-style-type: none"> <li>Носкапин</li> </ul>	Ингибирует метаболизм варфарина через CYP2C9 и CYP3A4
<ul style="list-style-type: none"> <li>Глюкозамин</li> </ul>	Сообщалось о повышении МНО у пациентов, принимающих глюкозамин и пероральный антагонист витамина К. Поэтому пациенты, получающие пероральный антагонист витамина К, должны находиться под пристальным наблюдением во время начала или прекращения терапии глюкозамином.
<b>Взаимодействие с растительными препаратами</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Зверобой</li> </ul>	Индукцирует CYP3A4, CYP1A2 (опосредует метаболизм R-варфарина) и CYP2C9 (опосредует метаболизм S-варфарина)
<b>Взаимодействие с алкоголем</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Алкоголь</li> </ul>	Может подавлять или стимулировать метаболизм варфарина

Взаимодействие с пищей и пищевыми добавками	
• Продукты с высоким содержанием витамина К (например, капуста, брокколи, авокадо и шпинат)	Антагонизм в отношении активности варфарина
• Клюква	Ингибирует CYP2C9-опосредованный метаболизм варфарина
• Грейпфрутовый сок	У некоторых пациентов, принимающих варфарин, может вызывать умеренное повышение МНО
• Кознзим Q10	Имеет сходную химическую структуру с витамином К <sub>2</sub> и может как снижать, так и повышать эффект варфарина

- \* Вызывает снижение метаболизма варфарина в течение недели после совместного применения, и эффект может длиться от одного до трех месяцев после отмены амиодарона
- \*\* Считается, что СИОЗС ингибируют изофермент CYP2C9. И СИОЗС, и варфарин тесно связаны с альбумином. При их одновременном использовании существует вероятность вытеснения из связи с альбумином любого из этих лекарственных средств.

### ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Желаемым эффектом терапии варфарином является достижение противосвертывающего действия. Однако сообщалось о развитии нежелательных кровотечений. Примерами осложнений в виде кровотечений являются носовое кровотечение, кровохарканье, гематурия, кровотечение из десен, появление кровоподтеков, вагинальное кровотечение, субконъюнктивальное кровоизлияние, ректальное кровотечение и кровотечение из желудочно-кишечного тракта, кровоизлияние в мозг, а также продолжительное и обширное кровотечение после хирургических вмешательств и травм. Возможны кровотечения из всех органов, в некоторых случаях кровотечения могут носить тяжелый характер. Сообщалось о тяжелых кровотечениях, приведших к летальному исходу, госпитализации или переливанию крови у пациентов, находившихся на длительной антикоагулянтной терапии. Независимыми факторами риска развития кровотечений при лечении варфарином являются пожилой возраст, высокая интенсивность антикоагулянтной терапии, наличие в анамнезе инсультов, наличие в анамнезе желудочно-кишечных кровотечений, сопутствующие заболевания и мерцательная аритмия.

Риск развития избыточной антикоагуляции и кровотечений может быть увеличен у пациентов с полиморфизмом гена CYP2C9 и VKORC1 (см. раздел «Фармакологические свойства: Фармакокинетика»). Необходим тщательный мониторинг уровней гемоглобина и МНО.

Реакции распределены по категориям частоты следующим образом: очень часто ( $\geq 1/10$ ), часто ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечасто ( $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ), редко ( $\geq 10\ 000$  до  $< 1/1000$ ), очень редко ( $< 1/10\ 000$ ), частота неизвестна (не может быть оценена на основе имеющихся данных).

Внутри каждой группы реакции перечислены в порядке уменьшения их степени тяжести.

*Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:*

Часто: повышенная чувствительность к варфарину после продолжительного лечения

*Нарушения со стороны иммунной системы:*

Часто: гиперчувствительность

*Нарушения со стороны сосудов:*

Очень часто: кровотечение (из различных органов)

Редко: синдром «синего пальца»

Очень редко: васкулит

*Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:**Часто: рвота, тошнота, диарея**Очень редко: мелена**Частота неизвестна: боль в животе (вторичная по отношению к кровотечению) и гематемезис**Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:**Редко: желтуха**Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:**Редко: крапивница, зуд**Очень редко: алопеция, сыпь**Частота неизвестна: эритематозные отечные участки кожи, приводящие к экхимозу**Общие нарушения и нарушения в месте введения:**Редко: некроз**Частота неизвестна: лихорадка**Нарушения обмена веществ и питания:**Частота неизвестна: кальцифилаксия**Лабораторные и инструментальные данные:**Очень редко: повышение активности ферментов печени**Частота неизвестна: снижение гемоглобина, необъяснимое снижение гематокрита**Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:**Частота неизвестна: гематурия; нефропатия, связанная с применением антикоагулянтов (антикоагулянт-ассоциированная нефропатия) (см. раздел «Меры предосторожности»)*Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного средства. Это позволит обеспечить непрерывный мониторинг отношения пользы и риска лекарственного средства.

При появлении нежелательной реакции, указанной в данной инструкции по медицинскому применению или не упомянутой в ней, пациентам рекомендуется обратиться к лечащему врачу.

Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного средства в Республиканское унитарное предприятие «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении».

**ПЕРЕДОЗИРОВКА***Симптомы*

Основной эффект передозировки варфарина – это повышение МНО и, как следствие, увеличение риска кровоизлияний. Начало повышения МНО коррелирует с периодом полувыведения фактора VII. Это повышение обычно происходит в течение 24 часов после приема, достигая максимума между 36 и 72 часами.

Клинические проявления передозировки возникают спустя несколько дней или недель после приема препарата и включают носовые кровотечения, кровоточивость десен, бледность, гематомы в области суставов и ягодиц, появление крови в моче и кале. Другими симптомами могут быть боли в спине, кровоточивость губ и кровоточивость слизистых оболочек, боли в животе, рвота и петехиальная сыпь. Позже могут развиваться паралич вследствие кровоизлияния в мозг, геморрагический шок и смерть.

*Лечение*

Польза промывания желудка при передозировке является сомнительной. Если пациент обращается к врачу в течение 1 часа после приема варфарина в дозе более 0,25 мг/кг либо превышающей терапевтическую дозу данного пациента, следует рассмотреть возможность приема активированного угля (50 г для взрослых; 1 г/кг для детей).

В случаях угрожающего жизни кровотечения следует прекратить прием варфарина и назначить пациенту концентрат протромбинового комплекса (факторы II, VII, IX и X) в дозе 30-50 единиц/кг или (если концентрат недоступен) свежемороженную плазму в дозе 15 мл/кг. Следует обеспечить консультацию врача-гематолога и/или токсиколога.

Не угрожающее жизни кровотечение

В случаях, когда прием антикоагулянтов может быть приостановлен, следует ввести пациенту внутривенно медленно фитоменадион (витамин K<sub>1</sub>) в дозе 10-20 мг взрослым (250 мкг/кг детям).

В случаях, когда желательна быстрая возобновление антикоагуляции (например, протезирование клапанов), следует назначить пациенту концентрат протромбинового комплекса (факторы II, VII, IX и X) в дозе 30-50 единиц/кг или (если концентрат недоступен) свежемороженную плазму в дозе 15 мл/кг.

Следует контролировать уровень МНО для принятия решения о возобновлении обычной терапии. Контроль МНО должен проводиться в течение, по крайней мере, 48 часов после случая передозировки.

Для пациентов, длительно принимающих варфарин, без массивного кровотечения:

- Уровень МНО > 8,0, нет кровотечения либо незначительное кровотечение – следует прекратить прием варфарина и ввести пациенту внутривенно медленно фитоменадион (витамин K<sub>1</sub>) в дозе 0,5-1,0 мг взрослым, 0,015–0,030 мг/кг (15-30 мкг/кг) детям либо 5 мг перорально (для частичной нейтрализации антикоагулянтного действия назначают меньшие дозы фитоменадиона внутрь, например, 0,5-2,5 мг, причем возможно пероральное применение препарата для внутривенного введения). Следует повторно ввести дозу фитоменадиона, если уровень МНО через 24 часа все еще слишком высок. Большие дозы фитоменадиона могут полностью нейтрализовать эффект варфарина и затруднить восстановление уровня антикоагулянтной активности.
- Уровень МНО 6,0-8,0, нет кровотечения или незначительное кровотечение – следует прекратить прием варфарина с его возобновлением после снижения уровня МНО < 5,0.
- Уровень МНО < 6,0, но на более чем 0,5 единиц выше целевого значения – следует снизить дозу варфарина либо прекратить прием с его возобновлением после снижения уровня МНО < 5,0.

Для пациентов, НЕ находящихся на длительной антикоагуляции, без массивного кровотечения:

Следует контролировать уровень МНО (протромбиновое время), начиная с момента обращения к врачу и далее каждые 24-48 часов после приема варфарина в зависимости от начальной дозы и первичного значения МНО.

• Если уровень МНО остается нормальным в течение 24-48 часов, при этом нет признаков кровотечения, дальнейшего контроля не требуется.

• Следует назначить витамин K<sub>1</sub> (фитоменадион) в следующих случаях:

а) активного кровотечения не наблюдается; пациент принял варфарин в дозе более 0,25 мг/кг;

ИЛИ

б) протромбиновое время уже значительно увеличено (МНО > 4,0).

Доза витамина K<sub>1</sub> составляет 10-20 мг перорально взрослым и 250 мкг/кг массы тела детям.

Следует отложить назначение витамина K<sub>1</sub> перорально в том случае, если после приема пациентом активированного угля прошло менее 4 часов. Следует повторно оценить уровень МНО в течение 24 часов и затем рассмотреть вопрос о дальнейшем назначении витамина K<sub>1</sub>.



**ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ ТРАНСПОРТНЫМИ  
СРЕДСТВАМИ И РАБОТУ С МЕХАНИЗМАМИ**

Варфарин не оказывает вообще или оказывает пренебрежимо малое влияние на способность управлять автомобилем и другими механизмами.

**ФОРМА ВЫПУСКА**

Таблетки по 2,5 мг. По 50 или 100 таблеток в пластиковом флаконе, укупоренном навинчивающейся крышкой, под которой вмонтирована прокладка с кольцом для отрыва, обеспечивающая контроль первого вскрытия. По 1 флакону в картонной пачке вместе с инструкцией по применению.

**СРОК ГОДНОСТИ**

5 лет.

Не использовать по истечении срока годности.

**УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ**

При температуре не выше 25°C.

Хранить в недоступном для детей месте.

**УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК**

По рецепту врача.

**ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

ШТАДА Арцнаймиттель АГ

Штадаштрассе 2-18 D-61118 Бад Вилбель, Германия

телефон: + 49 6101 603-0

телефакс: + 49 6101 603-259

эл. почта: [info@stada.de](mailto:info@stada.de)

**ПРОИЗВОДИТЕЛЬ**

Ogifarm Manufacturing Poland Sp. z o.o., Польша

12, ул. Ксенства Ловицкого,

99-420 Лышковице, Польша

*Представитель держателя регистрационного удостоверения на территории Союза*

АО «Нижфарм», Российская Федерация 603105, г. Нижний Новгород, ул. Салганская, 7

тел.: (831) 278-80-88

факс: (831) 430-72-28

e-mail: [med@stada.ru](mailto:med@stada.ru)

*Информацию о нежелательных реакциях направлять по адресу:*

Республиканское унитарное предприятие «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Товарищеский пер., 2а, 220037, Минск, Республика Беларусь

e-mail: [rcpl@rceth.by](mailto:rcpl@rceth.by)

СОГЛАСОВАНО  
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
Приказ Министерства здравоохранения  
Республики Беларусь