

## **Состав**

*действующее вещество:* варфарина натрия клатрат;

1 таблетка содержит варфарина натрия клатратах в пересчете на 3 мг варфарина натрия

*вспомогательные вещества:* лактоза, крахмал кукурузный, желатин, индиго (Е 132), магния стеарат.

## **Лекарственная форма**

Таблетки.

*Основные физико-химические свойства:* таблетки голубого цвета, с вкраплениями, круглой формы, с плоской поверхностью с односторонней насечкой в форме креста; с фаской и риской - 3 мг.

## **Фармакотерапевтическая группа**

Антитромботические средства. Антагонисты витамина К.

Код АТХ В01А А03.

## **Фармакодинамика**

Варфарин блокирует синтез викасол-зависимых факторов свертывания крови в печени, а именно: фактора II, VII, IX и X. Факторы свертывания крови формируются в результате карбоксилирования их белковых предшественников, и в этом процессе витамин К окисляется до 2,3-эпоксида витамина К .

Пероральные антикоагулянты предотвращают превращение 2,3-эпоксида витамина к витамину к, таким образом приводит к кумуляции 2,3-эпоксида витамина К. Это означает, что в наличии есть меньшее содержание витамина к, что вызывает ингибирование синтеза факторов свертывания крови.

Концентрация этих компонентов в крови снижается и процесс свертывания замедляется. Начало противосвертывающей действия наблюдается через 32 - 72 часа после начала приема препарата с развитием максимального эффекта на 5 - 7 сутки от начала применения препарата. После отмены препарата восстановление активности викасол-зависимых факторов свертывания крови происходит в течение 4 - 5 дней.

S-энантиомер варфарина имеет в 2-5 раз большую антикоагулянтную активность, чем R-энантио-мэр варфарина.

## **Фармакокинетика**

*Всасывания.* Препарат быстро всасывается из пищеварительного тракта. Зависит от индивидуальных особенностей пациента.

*Распределение.* Связывание с белками плазмы крови составляет 97 - 99%.

*Метаболизм.* В организме человека варфарин содержится в виде рацемической соединения, при этом левовращающая форма имеет большую активность, чем правовращающие. R- и S-изомеры метаболизируются в печени различными путями. Каждый из изомеров превращается в два основных метаболита.

Основным катализатором метаболизма для S-энантиомера варфарина является фермент CYP2C9, а для R-энантиомера варфарина - CYP1A2 и CYP3A4.

Левовращающий изомер варфарина (S-энантиомер) имеет в 2 - 5 раз больше антикоагулянтную активность, чем правовращающие изомер (R-энантиомер), но период полувыведения последнего больше. Пациенты с полиморфизмом фермента CYP2C9, включая аллели CYP2C9 \* 2 и CYP2C9 \* 3, могут иметь повышенную чувствительность к варфарина и повышенный риск развития кровотечений.

*Вывод.* Метаболиты варфарина выводятся с желчью, реабсорбируются в пищеварительном 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.

## **Показания**

Профилактика и лечение тромбозов глубоких вен и эмболии легочной артерии. Вторичная профилактика инфаркта миокарда и профилактика тромбоэмболических осложнений (инсульт или системная эмболия) после инфаркта миокарда. Профилактика тромбоэмболических осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий, поражениями сердечных клапанов или протезированными клапанами сердца.

Профилактика быстропреходящими ишемических атак и инсульта.

## **Противопоказания**

Повышенная чувствительность к варфарина или к любым компонентам препарата клинически установлена кровотечение склонность к кровотечениям

(гемофилия, болезнь Виллебранда, тромбоцитопения и нарушение функции тромбоцитов) во избежание риска развития тяжелых кровотечений в течение 72 часов после обширных оперативных вмешательств, в течение 48 часов в послеродовом периоде; тяжелая почечная и печеночная недостаточность и цирроз печени нелеченная или неконтролируемая артериальная гипертензия; недавний геморрагический инсульт состояние здоровья, что приводит внутричерепное кровоизлияние, например аневризма мозговых артерий, аневризма аорты тенденция к падению; люмбальная пункция; операции центральной нервной системы или операции на глазах; желудочно-кишечные или почечные кровотечения и их осложнения; дивертикулез; злокачественные опухоли; варикозное расширение вен пищевода эндокардит или перикардит (в том числе экссудативный).

Состояние, при котором терапию нельзя проводить достаточно безопасно (например психозы, деменция, алкоголизм).

Противопоказано применение препарата женщинам в первом триместре беременности и в течение последних четырех недель беременности (см. Раздел «Применение в период беременности или кормления грудью»).

Противопоказано применение препарата пациентам с повышенным риском развития кровотечения (в том числе пациентам с геморрагическим диатезом, варикозным расширением вен пищевода, аневризмами артерий, люмбальной пункции, язвой желудка, тяжелыми ранами (включая операционные), цереброваскулярными расстройствами с риском кровоизлияния в мозг, бактериальным эндокардитом и злокачественной артериальной гипертензией.)

Пациенты, получающие лечение варфарином, не должны применять препараты (в том числе препараты растительного происхождения), содержащие *hypericum perforatum* (зверобой продырявленный), поскольку их совместное применение вызывает снижение концентрации варфарина в плазме крови, что приводит к снижению клинического эффекта (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

## **Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий**

Варфарин имеет небольшой терапевтический индекс, другие лекарственные средства могут влиять на действие варфарина. Перед началом лечения, при изменении дозировки или при окончании курса лечения необходимо обязательно проконсультироваться с врачом. Влияние других лекарственных средств обуславливается фармакодинамическими и / или фармакокинетическими

свойствами.

Не рекомендуется начинать или прекращать прием других лекарственных средств, а также изменять дозы препаратов, применяемых без консультации с врачом.

Это также касается безрецептурных лекарственных средств, лекарственных средств растительного происхождения, пищевых добавок и витаминов, которые применяются в дозах, превышающих рекомендуемые. Интервалы между контролем лечения можно постепенно увеличивать в процессе лечения. Однако необходимо проводить интенсивный контроль в начале и в конце приема других лекарственных средств.

### *Фармакокинетические взаимодействия*

Варфарин метаболизируется печеночными ферментами. Другие лекарственные средства, которые метаболизируются вышеупомянутыми ферментами, могут подавлять или усиливать действие этих ферментов. Это может привести к повышению или снижению уровня варфарина.

Варфарин имеет высокий процент связывания с белками. Могут происходить взаимодействия в связи с механизмами конкуренции за связывание.

Значительное количество лекарственных средств вступает в действие с пероральными антикоагулянтами.

Важнейшие из них: антибиотики широкого спектра действия, салицилаты, нестероидные противовоспалительные средства, клофибрат, барбитураты, фенитоин, пероральные противодиабетические препараты.

Варфарин в сочетании с нестероидными противовоспалительными препаратами в значительной степени повышает опасность кровотечения. Это также касается других ингибиторов агрегации тромбоцитов, таких как дипиридамол и вальпроевая кислота. Подобных комбинаций следует избегать.

Это также может касаться сообщений с выраженным ингибирующим действием на систему цитохрома P450, например, циметидина и хлорамфеникола, при применении которых в течение нескольких дней увеличивается опасность кровотечения. В подобных случаях циметидин можно заменить, например, ранитидином или фамотидином. При необходимости лечение хлорамфениколом антикоагулянтную терапию следует временно приостановить. Применение диуретиков в случае выраженного гиповолемического действия может привести к увеличению концентрации факторов свертывания, уменьшает действие антикоагулянтов.

В случае лечения в сочетании с другими препаратами, которые указаны в перечне ниже, необходимо проводить контроль Международного нормализованного индекса (МНИ) в начале и в конце лечения, через 2-3 недели от начала терапии. Это касается лекарственных препаратов, вызывающих индукцию ферментов печени (барбитураты, фенитоин, карбамазепин) и тем самым снижают антикоагулянтное действие варфарина. В случае назначения препаратов, которые могут увеличивать кровотечение как за счет понижения нормального процесса коагуляции, так и за счет ингибирования факторов свертывания или за счет неполного ингибирования ферментов печени, например, слабительные средства, стратегия антикоагулянтной терапии будет зависеть от возможности проведения лабораторного контроля. По возможности необходимо часто проводить лабораторный контроль терапии, что позволяет в начале дополнительного лечения корректировать дозу варфарина, например, уменьшить или увеличить ее на 5-10%. При ограниченных возможностях проведения лабораторного контроля терапии необходимо избегать назначения указанных препаратов. Следует отметить, что приведенный ниже перечень препаратов, взаимодействие с которыми необходимо учитывать, является далеко не полным.

Ослабление действия варфарина бывает при совместном применении с барбитуратами, витамином К, содержащийся в пищевых продуктах (например, капусте, авокадо, брокколи и шпинате) глютетимидом, гризеофульвином, диклоксацилином, карбамазепином, Миансерином, ретиноидами, рифампицином, сукральфатом, феназоном, холестамином, бозентаном, Апрепитантом, ритонавиром, азатиоприном, невирапином, аминоклутетимидом, фенобарбиталом.

Усиление действия варфарина отмечается при его совместном применении с аллопуринолом, амиодароном, анаболическими стероидами (тестостероном и другими алкильованными в положении С-17 стероидами), ацетилсалициловой кислотой, парацетамолом, нестероидными противовоспалительными средствами (НПВС), гепарином, глюкагоном, даназолом, диазоксидом, дизапирамидом, дисульфирамом, изониазидом, кетоконазолом, клофибратом, левамизолом, метронидазолом, миконазол, налидиксовой кислотой, флутамидом, омепразолом, ингибиторами обратного захвата серотонина (флуоксетин, флувоксамином, пароксетином, сертралином), прогуанилом, сульфонилмочевины (глибенкламидом), сульфаниламиды, тамоксифеном, тироксином, хинином, хинидином, противогрибковыми препаратами (флуконазолом, итраконазолом, кетоконазолом), фторурацилом, капецитабином, иматинибом, ифосфамидом, хинолом, хлоралгидратом, хлорамфениколом, цефалоспорины, циметидином, эритромицином, этакриновой кислотой, антибиотиками группы пенициллина (кловасациллином, амоксицилином), макролидами (кларитромицином,

азитромицином), сульфаметоксазолом, клопидогрелем, эптифибатидом, тирофибаном, абциксимабом, липидомодифицирующими средствами (симвастатином, розувастатином, флувастатином, гемфиброзилом), пропафеноном, хинолонами (ципрофлоксацином, норфлоксацином), лефлуномидом, фенилбутазоном, трамадолом, антиэпилептическими препаратами ( фосфенитоином, фенитоином) и дисульфирамом. Этанол может усиливать действие варфарина.

У пациентов, принимавших глюкозамин и антагонист витамина К перорально, было зарегистрировано повышение МНИ. Поэтому пациенты, которые получают антагонист витамина К перорально, должны находиться под тщательным наблюдением в начале терапии глюкозамином или после ее прекращения.

Препараты некоторых лекарственных растений также могут как усиливать эффект варфарина, например, гинкго билоба, чеснок, дягиль лекарственный, папайя, шалфей, так и снижать, например, женьшень, зверобой.

Усиливать действие варфарина может также хинин, который присутствует в тонизирующих напитках.

Следует избегать одновременного применения с соком из клюквы и другими продуктами, содержащими клюкву, поскольку они значительно усиливают эффект варфарина.

Пища, содержащая большое количество витамина К (например, зеленые овощи), ослабляет действие варфарина.

При совместном применении варфарина с препаратами ацетилсалициловой кислоты показатель МНИ должен находиться в пределах 2,0-2,5.

При совместном применении с антикоагулянтами или гемостатическими средства могут усиливаться фармакологические эффекты варфарина, что повышает риск возникновения кровотечений. Стрептокиназа и альтеплазой противопоказаны пациентам, принимающим варфарин. При применении варфарина следует избегать приема ингибиторов тромбина, нефракционированного гепарина и их производных, гепарин с низкой молекулярной массой, фондапарина, ривароксабана, антагонистов рецепторов гликопротеина IIb / IIIa, простациклина, ингибиторов обратного захвата серотонина, эрлотиниба, метилфенидата, пероральных контрацептивов. Если это невозможно, эти лекарственные средства следует назначать с осторожностью под усиленным клиническим и лабораторным контролем. Острое употребление алкоголя в больших количествах может замедлить метаболизм варфарина и повысить МНИ.

Хроническое употребление алкоголя может ускорить метаболизм варфарина.

Лактулоза может усиливать эффект варфарина при длительном применении.

В случае необходимости временного обезболивания пациентам, которые получают варфарин, рекомендуется назначать парацетамол или опиаты.

### **Особенности применения**

Кальцифилаксия - редкий синдромом кальцификации сосудистой стенки с некрозом кожи, ассоциируется с высоким количеством летальных случаев. Это состояние наблюдается преимущественно у пациентов с терминальной стадией заболевания почек, находящихся на диализе, или у пациентов с имеющимися факторами риска, такими как недостаточность протеина С и S, гиперфосфатемия, гиперкальциемия или гипоальбуминемия. Зафиксировано также редкие случаи развития кальцифилаксии у пациентов, получавших варфарин, без нарушений функции почек. В случае диагностирования кальцифилаксии необходимо начать необходимое лечение и рассмотреть вопрос о прекращении применения варфарина.

Обязательным условием терапии варфарином-ФС является строгое соблюдение приема назначенной дозы препарата. Пациенты, страдающие алкоголизмом, а также пациенты с деменцией могут быть не способными придерживаться необходимого режима приема варфарина.

В начале лечения варфарином, после окончания лечения или при изменении курса лечения при применении других лекарственных средств необходимо проводить интенсивный контроль состояния пациента, поскольку другие лекарственные средства могут изменить эффект от приема варфарина.

Различные факторы могут влиять на антикоагулянтные свойства варфарина. К ним относятся острые заболевания, гипер- / гипотиреоз, рвота, диарея, сердечная недостаточность, алкоголизм с сопутствующим поражением печени, одновременное применение других лекарственных средств. Существенные изменения в диете (например переход на вегетарианскую пищу) могут повлиять на усвоение витамина К и, таким образом, в действие варфарина на организм. При таких изменениях необходимо проводить более тщательный контроль пациента.

Риск кровотечений, особенно со стороны пищеварительного тракта, увеличивается при одновременном применении варфарина с ацетилсалициловой кислотой и НПВС.

Необходима особая осторожность и тщательный мониторинг уровня МНИ при назначении пациентам, у которых существует риск возникновения серьезных кровотечений. Наиболее вероятными факторами риска возникновения кровотечений является высокий уровень антикоагуляции ( $\text{МНИ} > 4,0$ ) возраст от 65 лет; нестабильный МНИ; недавно перенесенные желудочно-кишечное кровотечение, ишемический инсульт, бактериальный эндокардит, язвенная болезнь желудка; цереброваскулярные заболевания; серьезные болезни сердца, анемия травма почечная недостаточность одновременный прием других лекарственных средств (например, НПВС). Всем пациентам, принимающим варфарин, следует регулярно измерять МНИ, что является чрезвычайно важным. Пациенты с повышенным риском возникновения кровотечений нуждаются частого измерения МНИ, тщательного подбора дозы для достижения желаемого МНИ и короткой продолжительности терапии. Если МНИ высокий, следует снижать дозу или прекратить терапию варфарином. Иногда необходима реверсная терапия антикоагулянтами. МНИ необходимо измерять в течение 2-3 дней, чтобы убедиться в его снижении. Другие антитромбоцитарные лекарственные средства следует применять с осторожностью из-за повышенного риска возникновения кровотечения.

Антикоагулянтная терапия после только перенесенного ишемического инсульта повышает риск вторичного кровоизлияния в мозг. Оправдана перерыв в лечении после ишемического инсульта и у пациентов с длительной терапией варфарином с фибрилляцией предсердий, учитывая низкий риск ранней рецидивной эмболии. Лечение варфарином следует начать заново через 2-14 дней после ишемического инсульта, в зависимости от размера инфаркта и артериального давления. У пациентов с Эмболический инсультами лечение варфарином следует прекратить на 14 дней.

Необходимые обязательна консультация врача и наблюдения при планировании хирургических вмешательств. Хирургические операции возможны в случаях с  $\text{МНИ} < 2,5$ , если нет риска возникновения серьезного кровотечения. Перед хирургическими операциями, если существует риск серьезного кровотечения, прием варфарина необходимо прекратить за 3 дня до операции. При необходимости продолжения антикоагулянтной терапии например, при тромбоэмболии, угрожающей жизни, МНИ необходимо уменьшить до  $< 2,5$  и начать терапию гепарином. Если операция необходима и прием варфарина невозможно прекратить за 3 дня до операции, отличие антикоагулянтной терапии следует проводить с помощью низких доз витамина К.

Восстановление терапии варфарином зависит от риска возникновения послеоперационного кровотечения. Прием варфарина не следует прекращать перед рутинными стоматологическими операциями, такими как удаление зуба.

У пациентов с наследственной недостаточностью антитромботического протеина С в начале терапии варфарином существует риск развития некроза кожи. У таких пациентов терапию необходимо начинать без нагрузочной дозы варфарина, даже если пациенту вводят гепарин. Пациентам с наследственной недостаточностью антитромботического протеина S также рекомендуется начинать терапию варфарином медленно.

В период лечения необходимо воздерживаться от употребления этанола (риск развития гипопротромбинемии и кровотечений).

Лечение пациентов пожилого возраста необходимо проводить с особой осторожностью в связи с пониженным метаболизмом в печени и пониженным синтезом факторов свертывания крови. В результате может легко возникнуть избыточный эффект варфарина.

Необходимо также убедиться в способности пациента соблюдать строгих правил при приеме препарата.

Гипертиреоз, лихорадка и декомпенсированная сердечная недостаточность могут усиливать эффект варфарина. При гипотиреозе эффект варфарина может быть снижен. У пациентов с умеренной печеночной недостаточностью эффект варфарина усиливается. В случае почечной недостаточности или нефротического синдрома повышается уровень свободной фракции варфарина в плазме крови, в зависимости от сопутствующих заболеваний может приводить к усилению или к снижению эффекта варфарина. Во всех этих случаях следует осуществлять мониторинг клинического состояния пациента и уровня МНИ.

Пациенты с мутацией гена, кодирующего фермент CYP2C9, имеют более длительный период полувыведения варфарина. Такие пациенты нуждаются в более низких доз препарата, поскольку при приеме обычных терапевтических доз повышается риск кровотечений.

Такие факторы, как потеря массы тела, острое заболевание, прекращение курения, могут усиливать эффект варфарина и потребовать изменения дозы варфарина в сторону уменьшения. Привести к уменьшению эффекта варфарина и потребовать увеличения дозы могут: увеличение массы тела, диарея, рвота.

Препарат содержит лактозу, поэтому пациентам с редкими наследственными формами непереносимости галактозы, недостаточностью лактазы или синдромом глюкозо-галактозной мальабсорбции применения Варфарина-ФС противопоказано.

## **Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с механизмами**

Препарат не влияет на способность управлять автотранспортом или работать с механизмами.

## **Применение в период беременности или кормления грудью**

*Беременность.* При применении препарата во время беременности варфарин может привести к врожденным дефектам и гибели плода. Женщины репродуктивного возраста должны применять эффективные методы контрацепции во время лечения.

Варфарин проникает через плаценту. Терапия варфарином у беременных женщин может привести к варфарину эмбриопатии (назальная гипоплазия и хондродисплазия), если варфарин принимать в период органогенеза (с 6 по 12 неделю), а также после этого он может быть причиной нарушений в развитии центральной нервной системы. Данные нарушения характеризуются полосатостью хряща на рентгеновских снимках (в частности на позвоночнике и длинных трубчатых костях), маленькими пальцами и руками, атрофией зрительного нерва, микроцефалией, олигофренией и задержкой роста, катарактой, что может привести к полной или частичной слепоте. Также может наступить гибель плода.

Варфарин может вызвать геморрагии плода, особенно в конце беременности и во время родов.

Варфариновая эмбриопатия, как описывается, встречается в 4-6% случаев, если варфарин применять в период беременности, и вероятность ее возникновения повышается при приеме суточной дозы более 5 мг. Поэтому варфарин противопоказан в первом триместре и в течение последних четырех недель беременности (см. Раздел «Противопоказания») Опасность приема варфарина для плода следует тщательно оценивать относительно риска для матери в случае неприменения варфарина.

Антитромботической терапии в период беременности следует проводить индивидуально под наблюдением соответствующих специалистов.

*Период кормления грудью.* Варфарин можно применять в период кормления грудью. Варфарин выделяется в грудное молоко, но если препарат принимают в терапевтических дозах, то не ожидается появления нежелательных реакций у новорожденного.

## Способ применения и дозы

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

Другие показания: МНИ 2,0-3,0.

Взрослые пациентам с нормальной массой тела и спонтанным МНИ ниже 1,2 назначать 10 мг варфарина в течение трех последующих дней. Затем дозу рассчитать по следующей таблице в соответствии с измерений МНИ на четвертый день.

У пациентов с наследственной недостаточностью протеина С или S рекомендуемая начальная доза составляет 5 мг варфарина в течение трех последующих дней. Затем дозу рассчитывать по следующей таблице в соответствии с измерений МНИ на четвертый день.

У пациентов с наследственной недостаточностью антитромботического протеина С в начале терапии варфарином существует риск развития некроза кожи. У таких пациентов применение препарата необходимо начинать без нагрузочной дозы варфарина, даже если пациенту вводят гепарин.

В случае развития некроза кожи следует прекратить применение варфарина.

Для пациентов пожилого возраста, пациентов с небольшой массой тела, со спонтанным МНИ выше 1,2 или тех, которые имеют сопутствующие заболевания или получают любые лекарственные препараты, влияющие на эффективность антикоагулянтной терапии, рекомендуемая начальная доза составляет 5 мг варфарина в течение двух последующих дней. Затем доза рассчитывается по следующей таблицей в соответствии с измерений МНИ на третий день.

Таблица 1

Пропустить прием, пока МНИ не станет <4,5, потом продолжать лечение дозой, уменьшенной на 20%

| День | МНИ | Доза Варфарина-ФС<br>(мг / сут) |
|------|-----|---------------------------------|
| 1    | -   | 10 (5,0)                        |

|     |               |                                                                                               |
|-----|---------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|
| 2   | -             | 10 (5,0)                                                                                      |
| 3   | <2,0          | 10 (5,0)                                                                                      |
|     | от 2,0 до 2,4 | 5,0                                                                                           |
|     | от 2,5 до 2,9 | 3,0                                                                                           |
|     | от 3,0 до 3,4 | 2,5                                                                                           |
|     | от 3,5 до 4,0 | 1,5                                                                                           |
|     | > 4,0         | пропустить один день приема                                                                   |
| 4-6 | <1,4          | 10,0                                                                                          |
|     | от 1,4 до 1,9 | 7,5                                                                                           |
|     | от 2,0 до 2,4 | 5,0                                                                                           |
|     | от 2,5 до 2,9 | 4,5                                                                                           |
|     | от 3,0 до 3,9 | 3,0                                                                                           |
|     | от 4,0 до 4,5 | пропустить один день приема, затем 1,5                                                        |
|     | > 4,5         | пропустить два дня приема, затем 1,5                                                          |
| 7   |               | недельная доза Варфарина-ФС:                                                                  |
|     | от 1,1 до 1,4 | повышается на 20%                                                                             |
|     | от 1,5 до 1,9 | повышается на 10%                                                                             |
|     | от 2,0 до 3,0 | доза сохраняется                                                                              |
|     | от 3,1 до 4,5 | снижается на 10%                                                                              |
|     | > 4,5         | пропустить прием, пока МНИ не станет <4,5, затем продолжать лечение дозой, уменьшенной на 20% |

Измерение МНИ проводить ежедневно, пока не будет достигнуто стабильного целевого уровня, который обычно устанавливается на 5-6-й день лечения. Затем измерения МНИ проводить еженедельно, достигая 4-недельного интервала. В случае больших отклонений в уровне МНИ или у пациентов с заболеваниями печени или заболеваниями, влияют на всасывание витамина К, интервалы измерений могут быть менее 4 недель. Назначение новых или отмена лекарственных препаратов, ранее принимались, требует проведения дополнительных измерений МНИ. При длительной терапии корректировка проводится до недельной дозы варфарина в соответствии с приведенной выше таблицы. Если доза требует коррекции, то следующее измерение МНИ следует проводить через 1 или 2 недели после коррекции. После этого измерения продолжаются до достижения 4-недельных интервалов.

*Дети:* терапия антикоагулянтами у детей проводится под наблюдением педиатра. Дозы подбираются в соответствии с приведенной ниже таблице 2.

Таблица 2

|                                           |                                                                                                                                                          |
|-------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| День 1-й                                  | Если базовое значение МНИ от 1,0 до 1,3, то начальная доза составляет 0,2 мг / кг массы тела;<br><br>0,1 мг / кг массы тела при нарушении функции печени |
| Дни со 2-го по 4-й,<br>если значение МНИ: | Поддерживающая доза                                                                                                                                      |
| от 1,1 до 1,3                             | Повторить начальную дозу                                                                                                                                 |
| от 1,4 до 1,9                             | 50% от начальной дозы                                                                                                                                    |
| от 2,0 до 3,0                             | 50% от начальной дозы                                                                                                                                    |
| от 3,1 до 3,5                             | 25% от начальной дозы                                                                                                                                    |

|                                            |                                                                                                                         |
|--------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| > 3,5                                      | Прекратить прием препарата до достижения МНИ <3,5, затем возобновить лечение дозой, составляющей 50% от предыдущей дозы |
| Поддерживающая терапия, если значение МНИ: | Меры (недельная доза)                                                                                                   |
| от 1,1 до 1,4                              | повысить дозу на 20%                                                                                                    |
| от 1,5 до 1,9                              | повысить дозу на 10%                                                                                                    |
| от 2,0 до 3,0                              | без изменений                                                                                                           |
| от 3,1 до 3,5                              | уменьшить дозу на 10%                                                                                                   |
| > 3,5                                      | прекратить прием препарата до достижения МНИ <3,5, затем возобновить лечение дозой на 20% меньше предыдущей             |

Плановые операции: пред-, при- и послеоперационную антикоагулянтную терапию проводить так, как указано ниже.

Определить МНИ за неделю до назначенной операции.

Прекратить прием варфарина за 1-5 дней до операции. В случае высокого риска тромбоза пациенту для профилактики подкожно вводить низкомолекулярный гепарин. Продолжительность паузы в приеме варфарина зависит от МНИ. Прием варфарина прекратить:

- за 5 дней до операции, если МНИ > 4,0;
- за 3 дня до операции, если МНИ от 3,0 до 4,0;
- за 2 дня до операции, если МНИ от 2,0 до 3,0.

Определить МНИ вечером перед операцией и ввести 0,5-1,0 мг витамина К внутрь или внутривенно, если МНИ > 1,8.

Принять во внимание необходимость инфузии нефракционированного гепарина или профилактического введения низкомолекулярного гепарина в день операции.

Продолжить подкожное введение низкомолекулярного гепарина в течение 5-7 дней после операции по сопутствующим восстановлением приема варфарина.

Продолжить прием варфарина с обычной поддерживающей дозы в тот же день вечером после небольших операций и днем, когда пациент начинает получать энтеральное питание после крупных операций.

## **Дети**

Решение о назначении препарата детям принимает педиатр, под наблюдением которого и проводится лечение.

## **Передозировка**

Повышенный уровень МНИ является показателем передозировки варфарином, вследствие этого увеличивается риск возникновения кровотечений. Уменьшение вдвое фактора свертывания крови IV указывает на повышение МНИ.

Повышенный уровень МНИ проявляется в течение 24 часов и достигает максимального значения в течение 36-72 часов после приема препарата.

Клинические проявления начинают появляться через несколько дней или недель после приема препарата и характеризуются носовыми кровотечениями, кровоточивостью десен, бледностью, гематомами вокруг суставов и ягодиц, наличием крови в моче и кале. Другими симптомами могут быть боли в спине, кровоточивость губ, кровоточивость слизистых оболочек, боли в животе, рвота и петехии.

В дальнейшем могут возникать центральный паралич вследствие кровотечений, обильные кровотечения и летальный исход.

Лечение. Симптоматическая и поддерживающая терапия при передозировке. В случаях постепенного передозировки при незначительных кровотечениях необходимо уменьшить дозу препарата или прекратить лечение на короткий

срок до достижения целевого уровня МНИ. При острой передозировке не рекомендуется опорожнение желудка из-за опасности кровотечения, для предотвращения всасывания целесообразно назначить активированный уголь.

В случае тяжелого кровотечения назначать витамин К (внутривенно в дозе 5-10 мг), переливание концентрата факторов свертывания, свежезамороженной плазмы или крови.

При кровотечениях, угрожающих жизни, - переливание концентрата факторов протромбинового комплекса или свежезамороженной плазмы, или цельной крови. Поскольку период полувыведения варфарина составляет 20-60 часов, необходимо наблюдать за пациентом в течение длительного времени.

При терапии передозировки принимать такие меры:

| При отсутствии клинически значимого кровотечения |                                                                                                           |
|--------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Уровень МНИ                                      | Рекомендации                                                                                              |
| <5,0                                             | Пропустить следующую дозу варфарина и восстановить терапию ниже дозой при достижении целевого уровня МНИ. |

|                                                    |                                                                                                                                                                             |
|----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 5,0-9,0                                            | Пропустить 1-2 дозы варфарина и восстановить терапию ниже дозой при достижении целевого уровня МНИ или пропустить 1 дозу варфарина и назначить витамин К 2,5 мг перорально. |
| > 9,0                                              | Прекратить прием варфарина, назначить витамин К от 3 мг до 5 мг перорально.                                                                                                 |
| Показана быстрая отмена (например перед операцией) |                                                                                                                                                                             |
| Уровень МНИ                                        | Рекомендации                                                                                                                                                                |
| 5,0-9,0 и операция плановая                        | Прекратить прием варфарина и назначить витамин К от 2 мг до 4 мг перорально. Примерно за 24 часа перед операцией можно дать дополнительную дозу от 1 до 2 мг перорально.    |
| Показана очень быстрая отмена                      |                                                                                                                                                                             |
| Уровень МНИ                                        | Рекомендации                                                                                                                                                                |

|                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                             |
|----------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Сильное кровотечение или сильное передозировки<br><br>(Например МНИ> 20,0) | Назначить витамин К в дозе 10 мг путем медленной инфузии. Также в зависимости от срочности ситуации показаны свежезамороженная плазма или концентрат протромбинового комплекса. В случае необходимости можно повторить введение витамина К каждые 12 часов. |
|----------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

## Побочные реакции

Частыми проявлениями побочных реакций варфарина являются кровоизлияния и кровотечения, в частности: кровотечение из носа, кровохарканье, гематурия, кровотечение десен, появление синяков, вагинальные кровотечения, кровоизлияние в конъюнктиву глаза, желудочно-кишечные кровотечения, длительные и обильные кровотечения после оперативных вмешательств и после травм. Кровотечения могут иметь серьезный характер и привести к летальному исходу, госпитализации, переливания крови пациентам, которые находились на

длительном антикоагулянтном лечении.

На риск развития кровотечений при лечении варфарином влияют следующие факторы: преклонный возраст, высокая интенсивность сопутствующей антикоагулянтной терапии, наличие в анамнезе инсультов и желудочно-кишечных кровотечений, коморбидные расстройства, мерцательная аритмия, а также пациенты с полиморфизмом гена CYP2C9.

Уровень гемоглобина и МНИ необходимо тщательно контролировать.

Другие побочные реакции, которые могут возникать при лечении варфарином.

Побочные эффекты по частоте возникновения классифицируют по таким категориям: очень часто ( $> 1/10$ ), часто ( $> 1/100$  и  $< 1/10$ ), нечасто ( $> 1/1000$  и  $< 1/100$ ), редко ( $> 1 / 1000$  и  $< 1/1000$ ), очень редко ( $< 1/10000$ ), частота неизвестна.

*Со стороны крови и лимфатической системы:* очень часто - кровотечения часто - повышенная чувствительность к варфарину после длительного лечения; нечасто - анемия редко - эозинофилия.

*Со стороны пищеварительного тракта:* редко - рвота, боль в животе, тошнота, диарея очень редко - молотый.

*Со стороны пищеварительной системы:* редко - повышение уровня печеночных ферментов, желтуха.

*Со стороны кожи и подкожных тканей:* редко - экзема, васкулит, некроз кожи, алоpecia, сыпь, крапивница, зуд частота неизвестна - кальцифилаксия.

*Со стороны мочеполовой системы:* редко - нефрит, уролитиаз, тубулярный некроз.

*Со стороны сердечно-сосудистой системы:* редко - синдром пурпурных пальцев; очень редко - эмболия холестерином.

*Со стороны иммунной системы:* часто - реакции повышенной чувствительности.

Известно, что в постмаркетинговом периоде в результате применения варфарина наблюдались следующие побочные реакции: снижение гематокрита; лихорадка, кальцификация трахеи; холестатический гепатит, панкреатит приапизм; аллергические реакции; пурпура. Черепно-мозговая кровоизлияние, субдуральная гематома; гемоторакс, кровоизлияние из прямой кишки, рвота кровью, мелена. Частый фактор риска для возникновения внутричерепного кровоизлияния - это нелеченная или неконтролируемая гипертензия. Вероятность кровоизлияния

повышается, если МНИ значительно выше целевого уровня. Если кровотечение началось при МНИ, что находится в пределах целевого уровня, это означает существование других сопутствующих условий, которые необходимо исследовать. Даже в случае незначительной кровоточивости необходимо об этом проинформировать врача.

Эритематозная отек кожи, что приводит к Экхимозы, инфаркта и некроза кожи.

*Кумариновый некроз.* Некроз обычно начинается с припухлости кожи нижних конечностей или ягодиц, потемневшие, но может появляться и в других местах. Позже такие поражения становятся некротическими. 90% таких пациентов - женщины.

Поражения наблюдаются с 3-го по 10-й день приема, этиология предполагает недостаточность антитромботического протеина С или S. Врожденная недостаточность этих протеинов может быть причиной осложнений. По этой причине прием варфарина следует начинать одновременно с введением гепарина в малых начальных дозах. Если возникает осложнение, то прием варфарина следует прекращать и продолжать введение гепарина до заживления или рубцевания поражений.

Синдром пурпурных пальцев - редкое осложнение при приеме варфарина.

Это характерно для пациентов-мужчин с атеросклеротическими заболеваниями. Предполагают, что варфарин вызывает геморрагии атероматозных бляшек, которые приводят к микроэмболии.

Могут возникать также симметричные пурпурные поражения кожи пальцев и подошв стоп, и такие поражения сопровождаются жгучей болью. Прием варфарина следует прекратить, поражения кожи обычно постепенно исчезают.

### **Срок годности**

3 года.

### **Условия хранения**

Хранить в недоступном для детей месте, в оригинальной упаковке при температуре не выше 25 ° C.

### **Упаковка**

По 10 таблеток в блистере, по 10 блистеров в картонной пачке.

**Категория отпуска**

По рецепту.

**Производитель**

ООО «Фарма Старт».

**Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности**

Украина, 03124, г. Киев, бул. Вацлава Гавела, 8.

**Источник инструкции**

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — [Государственного реестра лекарственных средств Украины](#).