

Состав

действующее вещество: warfarin;

1 таблетка содержит 3 мг натрия варфарината (в виде натрия варфарината клатрата);

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

Лекарственная форма

Таблетки.

Основные физико-химические свойства:

таблетки 3 мг – круглые плоскоцилиндрические таблетки голубого цвета с более темными вкраплениями, с фаской и риской на одной стороне.

Фармакотерапевтическая группа

Антитромботические средства. Антагонисты витамина К.

Код АТХ В01А А03.

Фармакодинамика

Варфарин относится к группе антикоагулянтов – производных кумарина. Препараты этой группы тормозят образование в печени восстановленной формы витамина К, необходимого для заключительного этапа синтеза целого ряда факторов, участвующих в регуляции процесса свертывания крови: протромбина (II фактор), проконвертина (VII фактор), антигемофилического глобулина В (IX фактор), фактора Стюарта-Пауэра (X фактор), а также протеинов С и S, что приводит к удлинению времени свертывания крови. Варфарин не оказывает прямого действия на уже сформировавшиеся факторы свертывания в системном кровотоке, поэтому от момента приема препарата внутрь до развития эффекта проходит 8-12 часов. Максимальная эффективность препарата наступает на 2-7-ой день (на протяжении этого времени факторы свертывания, которые уже циркулируют в крови, выводятся из организма). После одноразового приема длительность действия составляет 5 суток. Из изомеров варфарина S-варфарин приблизительно в 5 раз сильнее, чем R-варфарин.

Фармакокинетика

Биодоступность перорально примененного варфарина составляет не менее 90 %, и максимальный уровень в плазме достигается в течение 1,2 часа.

Одновременный прием пищи замедляет абсорбцию, но не уменьшает ее из-за наличия энтерогепатической циркуляции. Существует известная энтерогепатическая рециркуляция. Варфарин в большой степени связывается с белками плазмы, доля его свободной фракции колеблется от 0,5 % до 3 %. Объем распределения – около 0,14 л/кг. Варфарин проходит через плацентарный барьер, выводится с молоком в незначительном количестве. Варфарин метаболизируется в печени. С помощью энзимов CYP2C9 (S-варфарин) и CYP1A2 и CYP3A (R-варфарин) он превращается в неактивные метаболиты, которые выводятся с мочой. Полупериод выведения S-варфарина составляет 18-35 часов, R-варфарина – 20-70 часов.

Показания

- Профилактика и лечение тромбоза 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 с протезированными клапанами сердца;
- профилактика быстропроходящих ишемических атак и инсульта.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к варфарину и/или к любому вспомогательному веществу препарата;
- клинически установленное кровотечение;
- склонность к кровотечениям (болезнь Виллебранда, гемофилия, тромбоцитопения и нарушения функций тромбоцитов);
- во избежание развития риска тяжелых кровотечений на протяжении 72 часов после обширных оперативных вмешательств, на протяжении 48 часов в послеродовом периоде;
- тяжелая почечная и печеночная недостаточность или цирроз печени;
- неизлеченная или неконтролируемая артериальная гипертензия;
- недавнее интракраниальное кровотечение; состояния, вызывающие интракраниальное кровотечение, например, аневризма мозговых артерий,

аневризма аорты;

- склонность к обморокам (падения);
- операции в центральной нервной системе или на глазах;
- желудочно-кишечные или почечные кровотечения и их осложнения;
- дивертикулез;
- злокачественные опухоли;
- варикозное расширение вен пищевода;
- инфекционный эндокардит, перикардит или экссудативный перикардит;
- состояние, при котором терапию невозможно проводить достаточно безопасно (например, деменция, психозы, алкоголизм)
- люмбальная пункция.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий

Варфарин взаимодействует со многими другими препаратами

Фибринолитики, такие как стрептокиназа и альтеплаза, противопоказаны пациентам, принимающим варфарин.

Необходимо избегать одновременного применения варфарина или применять с осторожностью под тщательным клиническим и лабораторным контролем с ингибиторами тромбина, нефракционированными гепаринами и их производными, гепарином с низкомолекулярной массой, фондапарином, ривароксабаном, антагонистами рецепторов гликопротеина IIb/IIIa, простациклином, ингибиторами обратного захвата серотонина.

Некоторые препараты, например холестирамин, могут влиять на абсорбцию или энтерогепатическую рециркуляцию варфарина. Может быть увеличен (например, противоэpileптические и противотуберкулезные средства) или уменьшен (например, амиодарон или метронидазол) метаболизм варфарина в печени. Может увеличиться свободная фракция варфарина в крови и, при отсутствии печеночной недостаточности, метаболизм и выведение варфарина усиливаются, вызывая понижение эффекта. Препараты, влияющие на тромбоциты и первичный гемостаз (ацетилсалициловая кислота, клопидогрель, тиклопидин, дипиридамол и большинство нестероидных противовоспалительных средств, но не коксибы), могут вызвать фармакодинамическое взаимодействие и предрасположенность пациента к тяжелым кровотечениям. Пенициллины в больших дозах вызывают схожее влияние на первичный гемостаз.

Анаболические стероиды, азапропазон, эритромицин и другие 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 К₂, производимого кишечными бактериями. У таких пациентов различные антибиотики могут уменьшить синтез витамина К₂, вызывая увеличенный эффект варфарина.

Чрезмерное употребление алкоголя на фоне печеночной недостаточности потенцирует эффект варфарина. Хинин, содержащийся в воде «Тоник», 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, которые являются производными сульфонилмочевины.

При применении варфарина следует избегать приема эрлотиниба, метилфенидата, пероральных контрацептивов.

Антикоагуляционный эффект варфарина усиливают: ацетилсалициловая кислота, аллопуринол, амиодарон, амоксицилин, аргатробан, азапропазон, азитромицин, безафибрат, бикалутамид, цефалексин, цефамандол, цефименоксим, цефметазол, цефоперазон, цефуроксим, цецекоксиб, циклофосфамид, циметидин, ципрофлоксацин, даназол, декстропропексифен, (декстро)тироксин, дифлунизал, дигоксин, дисульфирам, диклофенак (риск кровотечения возрастает, также при применении диклофенака внутривенно), доксициклин, энтакапон, эритромицин, эзомепразол, этодолак, этопозид, эторикоксиб, фенилбутазон, фенофибрат, феппразон, флуконазол, фторурацил, флурбипрофен, флутамид, флувастатин, флувоксамин, гатифлоксацин, гемфиброзил, грепафлоксацин, противогриппозная вакцина, хинидин, хинин, хлорамфеникол, хлоралгидрат, ибупрофен, ифосфамид, индометацин, альфа- и бета-интерфероны, итраконазол, изониазид, карбоксиуридин, кетоконазол, кетопрофен, кеторолак, кларитромицин, клофибрат, кодеин, латамоксеф, лефлуномид, лепирудин, левофлоксацин, ловастатин, мефенамовая кислота, мелоксикам, метилфенидат, метолазон, метотрексат, метронидазол, миконазол (также гель для применения в полости рта), миртазапин, моксифлоксацин, налидиксиновая кислота, напроксен, неомицин, норфлоксацин, офлоксацин, омепразол, оксифенбутазон, парацетамол (действие проявляется через 1–2 недели непрерывного применения), парекоксиб, пироксикам, прогестинил, пропафенон, пропранолол, ритонавир, рофекоксиб, рокситромицин, росувастатин, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, симвастатин, сульфафеназол, сульафуразол, сульфаметизол, сульфаметоксазол-триметоприм, сульфипиразон, сульофенур,

сулиндак, (анаболические и андрогенные) стероидные гормоны, тамоксифен, тегафур, тетрациклин, тиенилиновая кислота, толметин, торемифен, трамадол, трастузумаб, троглитазон, валдекоксиб, вальпроевая кислота, венлафаксин, витамин А, витамин Е, зафирлукаст. Лактулоза может потенцировать эффект варфарина при длительном применении.

Антикоагуляционный эффект варфарина уменьшают: ацитретин, аминоглутетимид, азатиоприн, барбитураты, циклоспорин, диклоксацилин, дизопирамид, фенobarбитал, фенитоин, гризеофульвин, хлордиазепоксид, хлорталидон, карбамазепин, клоксацилин, меркаптопурин, месалазин, митотан, нафцилин, примидон, рифампицин, спиронолактон, сукралфат, тразодон, витамин С.

Антикоагуляционный эффект варфарина усиливают или уменьшают: атазанавир, эстрогены, фосампренавир, холестирамин, кортикостероиды (большие дозы кортикостероидов увеличивают антикоагуляционный эффект), невирапин, прогестерон, трициклические антидепрессанты, сульфанилуриновые препараты (кумарины, возможно, увеличивают его гипогликемическое действие).

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

При лечении варфарином содержание витамина К в пище должно быть по возможности постоянным.

Продукты и растения, богатые витамином К (например, зеленые овощи), ослабляют действие варфарина.

Следует избегать одновременного применения варфарина с соком клюквы, так как антикоагуляционный эффект усиливается.

Во время лечения варфарином после применения лосьона ромашки возможны кровоизлияния на лице.

Поскольку эффект варфарина может изменяться под воздействием значительного количества лекарственных средств, при каждом изменении врачебной терапии нужен дополнительный лабораторный контроль состояния системы свертывания крови пациента.

Особенности применения

Обязательным условием терапии Варфарексом® является строгое соблюдение приема назначенной дозы препарата.

Для достижения быстрого антитромботического эффекта лечение необходимо начинать с применения гепарина. Затем гепарин комбинировать с варфарином в течение 5–7 дней до достижения целевого уровня Международного нормализованного отношения (МНО) и 2 дней – после.

Необходима особая осторожность и тщательный мониторинг уровня МНО при назначении пациентам, у которых существует риск возникновения серьезных кровотечений (например, при одновременном применении нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), после недавно перенесенного ишемического инсульта, бактериального эндокардита, желудочно-кишечного кровотечения).

Наиболее вероятными факторами риска возникновения кровотечений является высокий уровень антикоагуляции (МНО >4,0), возраст старше 65 лет, нестабильный МНО, недавно перенесенное желудочно-кишечное кровотечение, неконтролируемая артериальная гипертензия, цереброваскулярные заболевания, серьезные болезни сердца, тенденция к падению, анемия, злокачественная опухоль, травма, почечная недостаточность, одновременный прием других лекарственных средств. Всем пациентам, принимающим варфарин, следует регулярно измерять МНО. Пациенты с повышенным риском возникновения кровотечений требуют частого измерения МНО, более тщательного подбора дозы для достижения желаемого МНО и короткой продолжительности терапии. Пациенты должны быть предупреждены о мерах по минимизации риска возникновения кровотечения, а также немедленно сообщать врачу о появлении и симптомах кровотечения.

Чрезвычайно важным является измерение МНО, консультация врача и уменьшение дозы или отмена препарата. Если МНО высокое, снижать дозу или прекращать терапию варфарином. Иногда необходимо продолжить терапию антикоагулянтами. Следует измерять МНО в течение 2-3 дней, чтобы убедиться,

что оно снизилось.

Другие антитромбоцитарные лекарственные средства следует применять с особой осторожностью из-за повышенного риска возникновения кровотечения.

Антикоагуляция после ишемического инсульта повышает риск вторичного кровоизлияния в мозг. У пациентов с трепетанием предсердий показана длительная терапия варфарином, но риск ранней повторной эмболии низкий, поэтому перерыв в лечении после ишемического инсульта является оправданным. Лечение варфарином следует начать заново через 2-14 дней после ишемического инсульта в зависимости от размера инфаркта и артериального давления. У пациентов с эмболическим инсультом или неконтролируемой артериальной гипертензией лечение варфарином необходимо прекратить на 14 дней.

Перед хирургическими операциями, если нет риска серьезных кровотечений, операция может быть проведена при МНО $<2,5$. Перед хирургическими операциями, если существует риск серьезного кровотечения, прием варфарина должен быть прекращен за 3 дня до операции.

При необходимости продолжения антикоагулянтной терапии, например при тромбозах, угрожающей жизни, МНО следует снизить до $<2,5$ и начать терапию гепарином.

Если операция необходима и прием варфарина невозможно прекратить за 3 дня до операции, отмену антикоагуляции 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.

Лечение пациентов с язвенной болезнью желудка следует проводить с особой осторожностью, учитывая высокий риск возникновения кровотечения. Такие пациенты должны регулярно обследоваться и быть проинформированы о том, как распознать кровотечение и какие необходимо принять меры в случае возникновения кровотечения.

Пациенты, страдающие алкоголизмом, а также пациенты с деменцией могут быть не способны придерживаться необходимого режима приема варфарина. В случае потребления большого количества алкоголя увеличивается опасность гипотромбинемии и развития кровотечений.

Резистентность к варфарину является очень редко наблюдаемым явлением. Для достижения терапевтического эффекта резистентным 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 антитромботического белка C или S сначала следует лечить гепарином.

Последующая начальная насыщающая доза варфарина не должна превышать 5 мг в сутки. Применение гепарина следует продолжать 5–7 дней, как описано ранее.

Пациенты с мутацией гена, который кодирует фермент CYP2C9, имеют более длительный полупериод выведения варфарина. Такие пациенты требуют более низких доз препарата, так как при приеме обычных терапевтических доз повышается риск кровотечений.

Влияние таких факторов как потеря массы тела, острое заболевание, прекращение курения могут усилить эффект варфарина, поэтому может понадобиться снижение дозы. Увеличение массы тела, диарея и рвота наоборот – снижают эффект варфарина, поэтому может понадобиться увеличение дозы.

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

Одновременное применение других препаратов: следует учитывать для предотвращения вредного взаимодействия.

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

Печеночная недостаточность: средняя печеночная недостаточность усиливает эффект варфарина.

Почечная недостаточность и нефротический синдром повышают концентрацию свободной фракции варфарина в плазме, что в зависимости от побочных заболеваний пациента может как увеличить, так и уменьшить эффект варфарина.

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

Кровотечение является главным побочным эффектом терапии варфарином, поэтому необходимо постоянное определение отношения риска кровотечения и потенциальной пользы.

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

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

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

Таблетки Варфарекс® 3 мг и 5 мг не влияют на способность управлять автотранспортом и обслуживать механизмы.

Применение в период беременности или кормления грудью

Препарат противопоказан беременным в связи с его тератогенным действием, возможностью развития кровотечений у плода и его гибелью. Опасность применения варфарина для плода следует тщательно оценить касательно риска для матери в случае неприменения варфарина. Антитромботическую терапию в период беременности следует проводить индивидуально под тщательным наблюдением соответствующих специалистов.

Варфарин проникает в грудное молоко в незначительном количестве и практически не влияет на свертывание крови у ребенка, поэтому препарат можно применять в период кормления грудью.

Способ применения и дозы

Варфарекс® необходимо применять в одно и то же время.

Дозу Варфарекса® определяет врач для каждого пациента индивидуально, руководствуясь показателями МНО протромбина.

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.

Взрослые. Пациентам с нормальной массой тела и исходным МНО ниже 1,2 следует применять 10 мг/сутки варфарина (2 таблетки по 5 мг) в течение 3-х дней. Дальнейшие дозы, принимая во внимание уровень МНО в 4-й день, представлены в таблице 1.

Рекомендуемая начальная доза для амбулаторных пациентов и пациентов с врожденным дефицитом С или S белка составляет 5 мг/сутки варфарина (*) в течение 3-х дней. Дальнейшие дозы, принимая во внимание уровень МНО в 4-й день, представлены в таблице 1.

Пожилые пациенты, пациенты с пониженной массой тела

Рекомендуемая начальная доза составляет 5 мг/сутки варфарина (*) в течение 2-х дней. Дальнейшие дозы, принимая во внимание уровень МНО в 3-й день, представлены в таблице 1.

Пациенты с исходным МНО выше 1,2, пациенты с заболеваниями или которые применяют препараты, влияющие на эффективность терапии антикоагулянтами. Рекомендуемая начальная доза составляет 5 мг/сутки варфарина (*) в течение 2-х дней. Дальнейшие дозы, принимая во внимание уровень МНО в 3-й день, представлены в таблице 1.

Таблица 1

День	МНВ	Доза варфарина, мг/сутки
1	–	10 (5,0*)
2	–	10 (5,0*)

3	< 2,0	10 (5,0*)
	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
4-6		10
	< 1,4	7,5
	1,4-1,9	5
	2,0-2,4	4,5
	2,5-2,9	3
	3,0-3,9	пропустить один день,
	4,0-4,5	потом 1,5
	> 4,5	пропустить два дня, потом 1,5

7		Недельная доза варфарина
		Увеличить на 20 %
	1,1–1,4	Увеличить на 10 %
	1,5–1,9	
	2,0–3,0	Дозу не менять
	3,1–4,5	Уменьшить на 10 %
	> 4,5	Пропустить до МНО < 4,5, затем продолжить с дозой, меньшей на 20 %

Длительность курса лечения определяется индивидуально (от 6-ти недель до применения на протяжении всей жизни). В случае возникновения толерантности к действию Варфарекса® дозы последнего допускается повышать в 2–10 раз. Абсолютно необходимым является строгое соблюдение рекомендаций врача относительно применения препарата и тщательный лабораторный контроль за показателями свертывания крови.

МНО следует измерять каждый день до достижения стабильного целевого уровня МНО, обычно это происходит в течение 5–6 дней с начала лечения. Далее интервал между измерениями МНО удлинять по неделе до достижения 4-недельного интервала. 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 изменять недельную дозу варфарина (общая доза варфарина, которую

пациент получает в течение недели) в соответствии с таблицей 1. При необходимости изменения дозы следующее измерение МНО проводить через 1 или 2 недели. Затем интервал опять можно постепенно увеличивать до 4 недель.

В случае необходимости быстрого антитромботического эффекта рекомендуется начинать лечение с введения гепарина. Затем введение гепарина продолжать с одновременным приемом варфарина на протяжении 5–7 дней, пока МНО не будет сохраняться на целевом уровне, на протяжении как минимум 2-х дней.

Плановые операции. Перед-, при- и послеоперационная антикоагулянтная терапия осуществляется следующим образом.

Определить МНО за неделю до плановой операции.

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

Прекращение применения варфарина зависит от МНО. Прием варфарина прекращать:

- 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 0,5–1,0 мг витамина К1. В операционный день оценить инфузию нефракционированного гепарина или профилактическое введение низкомолекулярного гепарина.

На протяжении 5–7 дней 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 необходимо возобновить энтеральное питание.

Дети

Терапию антикоагулянтами у детей проводить по назначению и под наблюдением педиатров. Дозу можно подобрать в соответствии с таблицей 2.

Таблица 2

1-й день	Если базовое значение МНО от 1,0 до 1,3, то начальная доза составляет 0,2 мг/кг массы тела, при нарушении функции печени – 0,1 мг/кг массы тела
Дни насыщения со 2-го по 4-й, если значение МНО: от 1,1 до 1,3 от 1,4 до 1,9 от 2,0 до 3,0 от 3,1 до 3,5 > 3,5	Поддерживающая доза: повторить дозу насыщения 50 % от начальной дозы 50 % от начальной дозы 25 % от начальной дозы дождаться достижения МНО <3,5, затем возобновить лечение дозой, составляющей 50 % от предыдущей дозы
Поддерживающая терапия, если МНО: от 1,1 до 1,4 от 1,5 до 1,9 от 2,0 до 3,0 от 3,1 до 3,5 > 3,5	Действия (недельная доза): увеличить на 20 % увеличить на 10 % дозу не менять уменьшить на 10 % дождаться достижения МНО <3,5, затем возобновить лечение дозой, на 20 % меньше, чем предыдущая доза

Передозировка

Симптомы: кровотечения, кровоточивость.

Лечение: в легких случаях при постепенной передозировке обычно достаточно снижения дозы или прекращения лечения варфарином до возвращения МНО к целевому уровню. При острой передозировке препаратом опустошение желудка не рекомендуется из-за риска кровотечения. Следует повторно применять активированный уголь для избегания абсорбции и энтерогепатической рециркуляции варфарина. При применении активированного угля парентерально (в/в) следует ввести витамин К. При развитии кровотечения действие варфарина следует прекратить, применяя витамин К (внутривенно в дозе 5–10 мг), концентрат фактора свертывания или свежую замороженную плазму. При необходимости дальнейшей антикоагуляции следует избегать применения витамина К в дозе более 10 мг. В противном случае пациент может быть резистентным к терапии варфарином в течение 2-х недель.

Рекомендации по лечению передозировки представлены в таблице 3.

Таблица 3

Уровень МНО	Рекомендации
При отсутствии клинически значимого кровотечения	
< 5,0	Пропустить следующую дозу варфарина и возобновить терапию меньшей дозой после нормализации МНО
5,0–9,0	Пропустить следующие 1–2 дозы варфарина и возобновить терапию меньшей дозой после нормализации МНО или пропустить следующую дозу и перорально применить 2,5 мг витамина К

> 9,0	Прекратить применение варфарина и перорально применить 3,0–5,0 мг витамина К
При необходимости быстрого прекращения действия варфарина (например, перед операцией)	
5,0–9,0 и планированная операция	Прекратить применение варфарина и применить перорально 2,0–4,0 мг витамина К примерно за 24 часа до процедуры, дополнительно позже можно применить перорально еще 1,0–2,0 мг витамина К
При необходимости очень быстрого прекращения действия варфарина	
Тяжелая передозировка (МНО>20,0) или серьезное кровотечение	Медленная внутривенная инфузия 10 мг витамина К. В зависимости от срочности ситуации можно применять свежемороженную плазму или комплекс протромбина. При необходимости через каждые 12 часов можно повторять введение витамина К

Побочные реакции

Ниже приведены нежелательные побочные реакции, о которых сообщалось.

Со стороны нервной системы: субдуральная гематома, лихорадка.

Со стороны кровеносной и кроветворной системы: геморрагия, кумариновый некроз, окрашивание пальцев ног в пурпурный цвет, пурпура, эозинофилия, васкулит, анемия, снижение гематокрита.

Со стороны дыхательной системы, грудной клетки и средостения: кальцификация трахеи, гемоторакс.

Со стороны желудочно-кишечного тракта: тошнота, рвота, рвота кровью, диарея, боль в области живота, желудочно-кишечное кровотечение, кровотечение из прямой кишки, мелена.

Со стороны гепатобилиарной системы: обратимое повышение активности ферментов печени, холестатический гепатит, желтуха.

Со стороны кожи и подкожной ткани: обратимая алопеция, высыпания, крапивница, зуд, экзема, эритематозный отек кожи, приводящий к экхимозу, инфаркту и некрозу кожи.

Со стороны мочеполовой системы: гематурия, приапизм.

Общие: аллергические реакции (обычно в виде высыпаний на коже), нефрит, уролитиаз, тубулярный некроз.

Наиболее частыми побочными явлениями варфарина являются кровотечения и кровоизлияния, в частности: незначительные носовые кровотечения и кровотечения из десен, подкожные кровоизлияния; редко – внутричерепные, желудочно-кишечные кровотечения. Наиболее частый фактор риска интракраниального кровотечения – неизлеченная или неконтролируемая гипертензия. Возможность кровотечения возрастает, если МНО значительно выше целевого уровня. Если кровотечение началось при МНО на желаемом целевом уровне, то обычно имеется побочное заболевание или состояние, требующее исследования. Даже в случае незначительного кровотечения необходимо проинформировать об этом врача.

Кумариновый некроз – редкое осложнение при лечении варфарином. Некроз обычно начинается с опухания кожи нижних конечностей или ягодиц, которые потемнели, а также в других местах. Позже поражения становятся некротическими. В 90 % случаев некроз развивается у женщин; поражения наблюдаются с 3-го по 10-й день приема препарата, и этиология предполагает дефицит белка C или S. Врожденная недостаточность этих белков может быть причиной осложнений, поэтому прием варфарина следует начинать одновременно с введением гепарина и малыми начальными дозами препарата. Если возникает осложнение, то прием варфарина прекратить и продолжить 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 жгучей болью. При прекращении приема варфарина указанные симптомы постепенно исчезают.

В редких случаях получены сообщения о следующих побочных действиях: системная микроэмболизация холестерина, боль в животе, панкреатит, изменение вкуса, летаргия, слабость, головная боль, головокружение, парестезия, зуд, отек, лихорадка, лейкопения.

Побочные действия у детей аналогичны взрослым. Умеренное кровотечение – существенное побочное действие. Редко возникают высыпания, алопеция и некроз кожи. При длительном применении развивается остеопения/

Срок годности

5 лет.

Не применять после окончания срока годности, указанного на упаковке.

Условия хранения

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

Хранить в недоступном для детей месте.

Упаковка

По 30 таблеток в контейнере; по 1 контейнеру в пачке из картона.

Категория отпуска

По рецепту.

Производитель

АО «Гриндекс».

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности

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

Источник инструкции

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника —

Государственного реестра лекарственных средств Украины.