

## **Состав**

*действующее вещество:* варфарин натрия;  
1 таблетка содержит варфарина натрия 2,5 мг;

*вспомогательные вещества:* краситель индиготин (Е 132) лактоза моногидрат, крахмал кукурузный повидон 30; кальция фосфат; магния стеарат.

## **Лекарственная форма**

Таблетки.

*Основные физико-химические свойства:* светло-голубого цвета двояковыпуклые с крестообразной насечкой.

## **Фармакотерапевтическая группа**

Антитромботические средства. Антагонисты витамина К.

Код ATХ B01A A03.

## **Фармакодинамика**

Варфарин является антикоагулянтом, который блокирует синтез витамина К- зависимых факторов свертывания крови. Витамин К - важный для синтеза 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 приводят 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 противосвертывающего 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 витамина К-зависимых факторов свертывания крови происходит в течение 4-5 дней.

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

## **Фармакокинетика**

**Всасывание.** Препарат быстро всасывается из пищеварительного тракта.

Скорость всасывания зависит от индивидуальных особенностей пациента.

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

**Метаболизм.** В организме человека варфарин содержится в виде рацемического соединения, при этом левовращающая форма имеет большую активность, чем правовращающие. Варфарин метаболизируется в печени, а метаболиты, образующиеся являются или неактивными, или малоактивны. R- и S-изомеры метаболизируются в печени различными путями. Каждый из изомеров превращается в два отдельных 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 большую 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 варфарину, увеличение антикоагулянтного действия и повышенный риск развития кровотечений.

**Вывод.** Метаболиты варфарина выводятся с желчью, реабсорбируются в пищеварительном тракте и выводятся 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. С грудным молоком варфарин выделяется в неактивной форме.

## **Показания**

Лечение и профилактика тромбозов глубоких вен и эмболии легочной артерии. Вторичная профилактика инфаркта миокарда и профилактика тромбоэмбологических осложнений (инфаркт или системная эмболия) после инфаркта миокарда. Профилактика тромбоэмбологических осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий, поражениями сердечных клапанов или протезированными клапанами сердца. Профилактика быстропреходящих ишемических атак и инсульта.

## **Противопоказания**

Повышенная чувствительность к компонентам препарата, клинически установленное кровотечение во избежание риска развития тяжелых кровотечений в течение 72 часов после обширных оперативных вмешательств, в течение 48 часов в послеродовом периоде, склонность к кровотечениям (гемофилия, болезнь Виллибрранда тромбоцитопения и нарушение функции тромбоцитов) склонность к падениям; тяжелая почечная недостаточность,

тяжелая печеночная недостаточность, цирроз печени нелеченный или неконтролируемая артериальная гипертензия; недавний геморрагический инсульт состояния, обусловливающие внутричерепное кровоизлияние, например, аневризма мозговых артерий, аневризма аорты операции центральной нервной системы или глазные операции; желудочно-кишечные или почечные кровотечения и их осложнения, дивертикулез или злокачественные опухоли; 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, лумбальной 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/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 (НПВС), клофибрат, барбитураты, фенитоин, пероральные противодиабетические препараты.

Варфарин в сочетании с НПВС значительно повышает опасность кровотечения. Это также касается других ингибиторов агрегации тромбоцитов, таких как дипиридамол и валпроевая 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 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.

При необходимости применения варфарина в сочетании с другими препаратами, которые указаны в перечне ниже, рекомендуется проводить контроль (Международный нормализующий индекс) (МИ) в начале и в конце лечения, через 2-3 недели от начала терапии. Это касается препаратов, вызывающих индукцию ферментов печени (барбитураты, фенитоин, карbamазепин) и тем самым снижают антикоагулянтное действие варфарина. При применении препаратов, которые могут увеличивать кровотечение как за счет снижения 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 позволит 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. Приведенный ниже перечень препаратов, взаимодействие с которыми необходимо учитывать, далеко не полный.

Ослабление действия варфарина отмечается при совместном применении с барбитуратами, витамином К, содержащийся в пищевых продуктах (например, капусте, авокадо, брокколи и шпинате), глютетимид, гризофульвином, диклоксацилином, карбамазепином, фенитоином, Миансерин, ретиноидами, рифампицином, сукральфатом, феназоном, холестамином, бозентана, Апрепитант, ритонавиром, азатиоприн, невирапин, аминоглютетимидом, фенобарбиталом.

Усиление действия варфарина отмечается при его совместном применении с аллопуринолом, амиодароном, анаболическими стероидами (тестостероном и другими алкильованимы в положении С-17 стероидами), ацетилсалициловой кислотой, парацетамолом, НПВС, гепарином, глюкагоном, даназолом, диазоксидом, дизапирамидом, дисульфирамом, изониазидом, кетоконазолом, клофифратом, левамизолом, метронидазолом, миконазол, налидиксовой кислотой, флутамидом, омепразолом, ингибиторами обратного захвата серотонина (флуоксетин, флуоксамином, пароксетином, сертралином), прогуанилом, гипогликемическими средствами - производными сульфонилмочевины (глибенкламидом), сульфаниламиды, тамоксиfenом, тироксином, хинином, хинидином, противогрибковыми препаратами (флуконазолом, итраконазолом, кетоконазолом, вориконазолом), противовоспалительными препаратами (преднизолоном, преднизолом), фторурацилом, капецитабином, иматинибом, ифосфамидом, хинол, хлоралгидратом, хлорамфениколом, цефалоспоринами, циметидином, эритромицином, етакриновой кислотой, антибиотиками группы пенициллина (клоксациллином, амоксициллин), макролидами (кларитромицином, азитромицином), сульфаметоксазол, клопидогрелем, эптифибатид, тирофибан, абциксимаба, липидомодифицирующей средствами (симвастатин, розувастатином, флувастигином, гемфиброзилом), пропафенононом, этакриновая кислота, хинолонами (ципрофлоксацином, норфлоксацином), лефлуномидом,

фенилбутазоном, трамадолом, антиэпилептическое препаратами (фосфенитоин , фенитоином) и дисульфирамом, глюкозамином.

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, гinkго билоба, чеснок, дягиль лекарственный, папайя, шалфей, клюква), так и снижать (например, женьшень, зверобой).

Усиливать действие варфарина может также хинин, имеющийся в тонизирующих напитках.

Пища, содержащая большое количество витамина К (например, зеленые овощи), ослабляет действие варфарина. В связи с тем, что химическая структура коэнзима Q10 и витамина K2 подобная, их совместное применение может вызвать увеличение или снижение действия 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 гемостатические 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, фондапарину, ривароксабана, antagonистов рецепторов гликопротеина IIb, / Ша, 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. Злоупотребление алкоголя 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**

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

После оценки преимущества профилактики тромбоэмбологических осложнений над риском развития кровотечения важным условием терапии варфарином является обязательное соблюдение 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 гости 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 за состоянием пациента.

Врачи и пациенты должны быть проинформированы о риске развития кровотечения, 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 варфарина пациентам, у которых существует риск возникновения серьезных кровотечений. Наиболее вероятными факторами риска возникновения кровотечений является высокий уровень антикоагуляции ( $A > 4$ ); возраст от 65 лет; нестабильный МНИ; недавно перенесенные желудочно-кишечное кровотечение, ишемический инсульт, бактериальный эндокардит, язвенная болезнь желудка; церброваскулярные заболевания; серьезные болезни сердца, анемия травма почечная недостаточность одновременный прием других лекарственных средств. Всем пациентам, принимающим варфарин, необходимо обязательно регулярно измерять МНИ. Пациенты с повышенным риском возникновения кровотечений нуждаются частого измерения МНИ, тщательного подбора дозы для достижения желаемого МНИ и короткой продолжительности терапии. Если МНИ высокий, снижают дозу или прекращают применение варфарина. 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 применения варфарина

следует прекратить на 14 дней.

Необходима обязательная консультация врача и наблюдения при планировании хирургических вмешательств. Следует учесть, что применение варфарина следует прекратить за несколько дней до проведения плановых хирургических процедур. Необходимо проводить тщательный мониторинг и регулирование уровня МНИ, как минимальные меры безопасности, к проведению оперативных вмешательств (в том числе стоматологическая хирургия). Хирургические операции возможны в случаях с 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 снизить 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 приема варфарина зависит от риска возникновения послеоперационного кровотечения.

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 применения 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 избыточное действие варфарина. Необходимо также убедиться в способности пациента соблюдать строгих правил при приеме препарата.

Гипертрофия, лихорадка и декомпенсированная сердечная недостаточность могут усиливать эффект варфарина. При гипертрофии 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 действия варфарина. Необходимо чаще проводить мониторинг уровня МНИ у пациентов с повышенным риском развития гиперкоагуляции, например у пациентов с тяжелой артериальной гипертензией,

заболеваниями печени или почек.

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 увеличения массы тела, диарея, рвота.

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.

Пациенты с мутациями гена VKORC1 имеют повышенную чувствительность к варфарина, поэтому таким пациентам следует применять поддерживающую дозу препарата (см. Раздел «Побочные реакции»).

Препарат содержит лактозу, поэтому его не следует применять пациентам с наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом фермента лактазы, нарушением всасывания глюкозы/галактозы.

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

Не обнаружено. Препарат не имеет никакого влияния или оказывает незначительное влияние на способность управлять автомобилем и другими 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 быстро проникает через плаценту. Применение варфарина во время беременности может привести к возникновению фетального варфаринового синдрома. Прием варфарина у беременных женщин может привести к

варфариновой эмбриопатии (назальная гипоплазия (седловидный нос и другие хрящевые деформации) и хондродисплазия), если варфарин принимают в период органогенеза (с 6-го по 12-ю 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 врожденные пороки развития и геморрагии плода, особенно в конце беременности и во время родов. Варфариновая эмбриопатия 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. Антитромботическую терапию в период беременности следует проводить индивидуально под наблюдением врача.

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**

Целевой уровень МНИ (Международный нормализующий индекс) для пероральной антикоагулянтной терапии.

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

Другие показания: МНИ 2-3.

Взрослые пациентам с нормальной массой тела и спонтанным МНИ ниже 1,2 необходимо назначать 10 мг варфарина в течение трех последовательных дней. Затем дозу рассчитывают в соответствии с таблицей 1, основанной на измерении МНИ на 4-й.

В амбулаторных больных и у пациентов с наследственной недостаточностью протеина С или S рекомендуемая начальная доза составляет 5 мг варфарина в течение трех последовательных дней. Затем дозу рассчитывают в соответствии с таблицей 1, основанной на измерении МНИ на 4-й 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 дозу рассчитывают в соответствии с таблицей 1, основанной на измерении МНИ на 3-й день.

Таблица 1.

День	МНИ	Доза варфарина, м/день
1		10 (5)
2		10 (5)

	< 2	
	от 2	
	до	
	2,4	10 (5)
	от	
	2,5	5
	до	
	2,9	3
3	от 3	2,5
	до	
	3,4	1,5
	от	Пропустить
	3,5	один день
	до 4	
	> 4	

	< 1,4	
	от	
	1,4	
	до	10
	1,9	
	от 2	7,5
	до	5
	2,4	4,5
	от	
4-6	2,5	3
	до	Пропустить
	2,9	один день,
	от 3	потом 1,5
	до	Пропустить
	3,9	два дня,
	от 4	потом 1,5
	до	
	4,5	
	> 4,5	

	Недельная доза варфарина:
от 1,1 до 1,4	Повышается на 20%
от 1,5 до 1,9	Повышается на 10% доза сохраняется
от 2 до 3	Снижается на 10%
от 3,1 до 4,5	Пропустить, пока МНИ не станет <4,5, потом продолжать лечение дозой, уменьшенной на 20%
> 4,5	

Измерение МНИ проводится ежедневно, пока не будет достигнут стабильный целевой уровень, который обычно устанавливается на 5-6-й день лечения. Затем измерения МНИ необходимо проводить еженедельно, достигая 4-недельного интервала. В случае больших отклонений в уровне МНИ или у пациентов с заболеваниями печени или с заболеваниями, которые влияют на всасывание витамина К, интервалы измерений могут быть менее 4 недель. Назначение новых лекарственных средств или отмена тех, что раньше применялись, требует

проведения дополнительных измерений МНИ. При длительной терапии корректировка проводится до недельной дозы варфарина (см. Таблицу 1). 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 педиатров. Дозы подбираются от по отно таблице 2.

Таблица 2.

День 1, если спонтанный МНИ от 1 до 1,3	Начальная доза 0,2 мг / кг массы тела 0,1 мг / кг массы тела при нарушении функции печени
---	---

	Поддерживающая доза повторить начальную дозу 50% от начальной дозы 50% от начальной дозы 25% от начальной дозы Прекратить введение препарата до достижения МНИ <3,5, затем восстановить лечение дозой, которая составляет 50% от предыдущей дозы
Дни со 2 по 4, если значение МНИ:	
от 1,1 до 1,3	
от 1,4 до 1,9	
от 2 до 3	
от 3,1 до 3,5	
> 3,5	

	Действия
	Повысить недельную дозу на 20%
Поддерживающее лечение, если значение МНИ:	Повысить недельную дозу на 10% без изменений
от 1,1 до 1,4	Снизить недельную дозу на 10%
от 1,5 до 1,9	Прекратить введение препарата до достижения МНИ <3,5, затем восстановить лечение дозой, на 20% меньше предыдущей
от 2 до 3	
от 3,1 до 3,5	
> 3,5	

Плановые операции: пре-, пере- и постоперативная антикоагулянтная терапия проводится 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 необходимо вводить низкомолекулярный гепарин.

Продолжительность паузы в приеме варфарина зависит от МНИ. Прием варфарина прекратить:

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

Определить МНИ вечером перед операцией и ввести 0,5-1 мг витамина К1 перорально или, если МНИ > 1,8.

Учесть необходимость инфузии нефракционированного гепарина или профилактического введения низкомолекулярного гепарина в день операции.

Продолжить под кожное введение низкомолекулярного гепарина в течение 5-7 дней после операции с сопутствующим отменением приема варфарина.

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

## **Дети**

Терапия антикоагулянтами у детей проводится под наблюдением педиатров.

## **Передозировка**

Повышенный уровень МНИ является основным показателем передозировки варфарина, в результате чего увеличивается риск возникновения кровотечений. Повышение уровня МНИ коррелирует с периодом полураспада фактора свертывания крови VII. Повышенный уровень МНИ проявляется в течение 24 часов и достигает максимального значения в течение 36-72 часов после приема препарата.

Клинические проявления наступают 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, боль в животе, рвота и петехии. В дальнейшем может возникать центральный паралич вследствие кровотечений, обильные кровотечения и летальный исход.

*Лечение.* Симптоматическая и поддерживающая терапия. Активированный уголь можно применять в течение 1 часа после приема препарата. В случае серьезных кровотечений назначают витамин К внутривенно, переливание концентрата

факторов свертывания, свежезамороженной плазмы или крови. Поскольку период полувыведения варфарина составляет 20-60 часов, необходимо наблюдать за пациентом в течение длительного времени.

При острой передозировке не рекомендуется опорожнение желудка из-за опасности кровотечения. Для предотвращения всасывания целесообразно назначить активированный уголь.

*При терапии передозировки принять следующие меры:  
при отсутствии клинически значимого кровотечения:*

- уровень МНИ <5: рекомендации: пропустить следующую дозу варфарина и восстановить терапию ниже дозой при достижении целевого уровня МНИ;
- уровень МНИ 5-9: рекомендации: пропустить 1-2 дозы варфарина и восстановить терапию ниже дозой при достижении целевого уровня МНИ или пропустить 1 дозу варфарина и назначить витамин К1 2,5 мг перорально;
- уровень МНИ> 9: рекомендации: прекратить прием варфарина, назначить витамин К1 от 3 до 5 мг перорально.

*Показана быстрая отмена (перед операцией):*

- уровень МНИ 5-9 и операция плановая. Рекомендации: прекратить прием варфарина и назначить витамин К1 от 2 до 4 мг перорально. Примерно за 24 часа перед операцией можно дать дополнительную дозу от 1 до 2 мг перорально.

*Показана очень быстрая отмена:*

сильное кровотечение или сильная передозировка (например, МНИ> 20).

Рекомендации: 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 повторять введение витамина К1 каждые 12 часов.

## **Побочные реакции**

Частыми проявлениями побочного действия варфарина являются кровоизлияния и кровотечения, которые могут возникать из любого органа, поскольку желаемым терапевтическим эффектом является антикоагулянтное действие

(например, кровотечение из носа, кровохарканье, гематурия, кровотечение десен, появление синяков, вагинальные кровотечения, кровоизлияние в конъюнктивы глаза, ректальные, желудочно-кишечные кровотечения, внутримозговое кровоизлияние, длительные и обильные кровотечения после оперативных вмешательств и после травм). Кровотечения могут иметь серьезный характер и привести к госпитализации, переливания крови пациентам, которые находились на длительном антикоагулянты лечении, и летальному исходу.

На риск развития кровотечений при лечении варфарином влияют следующие факторы: пожилой возраст, высокая интенсивность сопутствующей антикоагулянтной терапии, наличие в анамнезе инсультов и желудочно-кишечных кровотечений, коморбидные расстройства, фибрилляция предсердий. Пациенты с полиморфизмом генов CYP2C9 и VKORC1 имеют повышенный риск избыточного антикоагуляции и кровотечения.

Уровень гемоглобина и МНИ необходимо тщательно контролировать.

Побочные эффекты по частоте возникновения классифицированы по следующим категориям: очень часто ( $> 1/10$ ), часто ( $> 1/100$  и  $< 1/10$ ), нечасто ( $> 1/1000$  и  $< 1/100$ ), редко ( $> 1 / 10000$  и  $< 1/1000$ ), очень редко ( $< 1/10000$ ), неизвестно (невозможно определить из имеющихся данных).

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

*Со стороны пищеварительного тракта:* редко - тошнота, рвота, диарея очень редко - молотый; неизвестно - боль в животе (вторичный к кровотечению) и гематемезис.

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

*Со стороны кожи и подкожных тканей:* редко - экзема, васкулит, некроз кожи, алопеция, сыпь, крапивница, зуд неизвестно - кальцифилаксия, эритематозные отекшие участки кожи с развитием Экхимозы.

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

*Со стороны сердечно-сосудистой системы:* очень часто - кровотечения из различных органов; редко - синдром пурпурных пальцев; очень редко - эмболия

холестерином.

*Со стороны иммунной системы:* часто - реакции гиперчувствительности.

*Общие нарушения и местная реакция:* неизвестно - пирексия.

В постмаркетинговом периоде в результате применения варфарина наблюдались такие побочные реакции: снижение гематокрита; лихорадка, кальцификация трахеи; холестатический гепатит, панкреатит приапизм; аллергические реакции; пурпурна черепно-мозговая кровотечения, субдуральная гематома; гемоторакс, кровотечение из прямой кишки, рвота кровью, мелена. Частый фактор риска для возникновения внутричерепного кровоизлияния - это нелеченная или неконтролируемая артериальная гипертензия. Вероятность кровотечения 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 должны быть исследованы.

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. Встречаются симметричные пурпурные поражения кожи пальцев и нижней поверхности стопы, которые сопровождаются жгучей болью. Прием варфарина необходимо прекратить, и поражения кожи постепенно исчезнут.

Эритематозный отек кожи, что приводит к экхимозам, инфаркту и некрозу кожи. Некроз обычно начинается с припухлости кожи нижних конечностей или ягодиц, потемневшие, но может появляться и в других местах. Позже такие поражения становятся некротическими. 90% пациентов с такими поражениями - женщины. Поражения наблюдаются с 3-го по 10-й день приема, этиология предполагает недостаточность антитромботического протеина С или В. Врожденная недостаточность этих протеинов может быть причиной осложнений. Поэтому прием варфарина необходимо начинать в малых начальных дозах, одновременно с введением гепарина. Если возникает осложнение, то прием варфарина следует прекратить и продолжить введение гепарина до заживления или рубцевания поражений.

**Срок годности**

5 лет.

**Условия хранения**

Хранить при температуре не выше 25 ° С.

Хранить в недоступном для детей месте.

**Упаковка**

По 100 таблеток во флаконе. По 1 флакону в картонной коробке.

**Категория отпуска**

По рецепту.

**Производитель**

Такэда Фарма Сп. с о.о., Польша/Takeda Pharma Sp. z o.o., Poland.

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

ул. Ловицкого Княжества 12 99-420 Лишковице, Польша/12 Ksietwa Lowickiego Str., 99-420 Lyszkowice, Poland.

**Источник инструкции**

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