

## Общая характеристика лекарственного средства

### 1. Наименование лекарственного средства:

Варфарин.

### 2. Количественный и качественный состав на одну таблетку:

<i>Наименование</i>	<i>Количество</i>	<i>Единицы измерения</i>
<b>- активное вещество:</b>		
Варфарина натрия (в виде варфарина натрия клатрата)	2,5	мг
<b>- вспомогательные вещества:</b>		
Лактозы моногидрата	50,0	мг
Кальция гидрофосфата дигидрата	32,0	мг
Повидона К-25	1,0	мг
Магния стеарата	0,8	мг
Кукурузного крахмала	до получения таблетки массой 120	мг

### 3. Лекарственная форма

Таблетки.

### 4. Клинические характеристики:

#### 4.1. Показания к применению

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

#### 4.2. Способы применения и дозы

Варфарин назначают внутрь один раз в сутки желательно в одно и то же время. Продолжительность лечения определяется врачом в соответствии с показаниями к применению.

##### Контроль антикоагулянтной активности

Контрольные тесты должны проводиться через одинаковые промежутки времени, а поддерживающая доза должна быть скорректирована на основании полученных результатов. После установления поддерживающей дозы редко требуется ее корректировка в дальнейшем.

##### Пациенты, которые ранее не принимали Варфарин

Начальная доза составляет 2 таблетки в день (5 мг варфарина натрия/сут) в течение первых 4-х дней. На 5-й день лечения определяют МНО и, в соответствии с этим показателем, назначают поддерживающую дозу препарата. Обычно поддерживающая доза препарата составляет 1-3 таблетки в день (2,5-7,5 мг варфарина натрия/сут).

##### Пациенты, которые ранее принимали Варфарин

Рекомендуемая стартовая доза составляет двойную дозу известной поддерживающей дозы препарата и назначается в течение первых 2-х дней. Затем лечение продолжают с

помощью известной поддерживающей дозы. Применение более высоких доз не оправдано в большинстве клинических ситуаций. Более высокие дозы не приводят к более быстрому достижению антикоагулянтного эффекта, но повышают риск развития кровотечения. На 5-й день лечения проводят контроль МНО и коррекцию дозы в соответствии с этим показателем. Рекомендуется поддерживать показатель МНО от 2 до 3 в случае профилактики и лечения венозного тромбоза, эмболии легочной артерии, фибрилляции предсердий, дилатационной кардиомиопатии, осложненных заболеваний клапанов сердца, протезирования клапанов сердца биопротезами. Более высокие показатели МНО от 2,5 до 3,5 рекомендуются при протезировании клапанов сердца механическими протезами.

### Дети

Данные о применении Варфарина у детей ограничены. Начальная доза обычно составляет 0,2 мг/кг массы тела в сутки при нормальной функции печени и 0,1 мг/кг массы тела в сутки при нарушении функции печени. Поддерживающая доза подбирается в соответствии с показателями МНО. Рекомендуемые уровни МНО такие же, как и у взрослых. Решение о назначении Варфарина у детей должен принимать опытный специалист. Лечение должно проводиться под наблюдением опытного специалиста-педиатра. Дозы подбираются в соответствии с приведенной ниже таблицей:

I. День 1	Если базовое значение МНО от 1,0 до 1,3, то ударная доза составляет 0,2 мг/кг массы тела.
II. Дни со 2 по 4, если значение МНО: от 1 до 1,3 от 1,4 до 1,9 от 2,0 до 3,0 от 3,1 до 3,5 более 3,5	Действия: Повторить ударную дозу; 50 % от ударной дозы; 50 % от ударной дозы; 25 % от ударной дозы; прекратить введение препарата до достижения МНО менее 3,5; затем возобновить лечение дозой, составляющей 50 % от предыдущей дозы.
III. Поддержание, если значение МНО: от 1 до 1,3 от 1,4 до 1,9 от 2,0 до 3,0 от 3,1 до 3,5 более 3,5	Действия (недельная доза): Повысить дозу на 20 %; Повысить дозу на 10 %; Без изменений; Снизить дозу на 10 %; Прекратить введение препарата до достижения МНО менее 3,5; затем возобновить лечение дозой на 20 % меньшей, чем предыдущая.

### Пожилые люди

Не существует специальных рекомендаций по приему Варфарина у пожилых людей. Однако пожилые пациенты должны находиться под тщательным наблюдением, так как они имеют более высокий риск развития нежелательных реакций.

### Пациенты с печеночной недостаточностью

Нарушение функции печени увеличивает чувствительность к Варфарину, поскольку печень продуцирует факторы свертывания крови, а также метаболизирует Варфарин. У этой группы пациентов необходимы тщательное мониторинг показателей МНО.

### Пациенты с почечной недостаточностью

Пациенты с почечной недостаточностью не нуждаются в каких-либо специальных рекомендациях по подбору дозы Варфарина. Пациенты, находящиеся на перитонеальном диализе, не нуждаются в дополнительном увеличении дозы Варфарина.

### Плановые (элективные) хирургические вмешательства

Пре-, пери- и постоперационная антикоагулянтная терапия проводится как указано ниже (если необходима срочная отмена перорального антикоагулянтного эффекта – см. раздел 4.9).

Определить МНО за неделю до назначенной операции
Прекратить прием Варфарина за 1-5 дней до операции. В случае высокого риска тромбоза пациенту для профилактики подкожно вводят низкомолекулярный гепарин.
Длительность паузы в приеме Варфарина зависит от МНО. Прием Варфарина прекращают: за 5 дней до операции, если МНО больше 4,0 - за 3 дня до операции, если МНО от 3,0 до 4,0 за 2 дня до операции, если МНО от 2,0 до 3,0
Определить МНО вечером перед операцией и ввести 0,5-1,0 мг витамина К перорально или внутривенно, если МНО больше 1,8.
Принять во внимание необходимость инфузии нефракционированного гепарина или профилактического введения низкомолекулярного гепарина в день операции.
Продолжить введение низкомолекулярного гепарина в течение 5-7 дней после операции с сопутствующим восстановленным приемом Варфарина.
Продолжить прием Варфарина с обычной поддерживающей дозой в тот же день, вечером, после небольших операций и в день, когда пациент начинает получать энтеральное питание после крупных операций.

*При необходимости применения Варфарина в дозе менее 2,5 мг рекомендуется использовать лекарственное средство другого производителя, обеспечивающее возможность такой дозировки.*

#### **Способ применения**

Пероральный.

#### **4.3. Противопоказания**

- Повышенная чувствительность к варфарину и/или любому вспомогательному компоненту препарата, указанному в разделе 6.1;
- Геморрагический инсульт (см. раздел 4.4);
- Клинически значимое кровотечение (см. раздел 4.4);
- В течение 72 часов после обширных оперативных вмешательств во избежание риска развития тяжелых кровотечений;
- В течение 48 часов после родов;
- Беременность (1-й и 3-й триместр, см. раздел 4.6);
- Применение лекарственных средств при взаимодействии с которыми повышается риск кровотечений (см. раздел 4.5).

#### **4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении**

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

##### **Начало терапии варфарином**

##### **Мониторинг**

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

У пациентов с повышенным риском развития избыточной коагуляции, например, у пациентов с тяжелой степенью артериальной гипертензии, печеночной или почечной недостаточностью, а также у пациентов, испытывающих затруднения при выполнении

назначенной схемы лечения, рекомендуется более частое проведение оценки уровня МНО.

#### Тромбофилия

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

#### Риск развития кровотечения

Кровотечение является наиболее частой нежелательной реакцией при применении пероральных антикоагулянтов. Варфарин следует назначать с осторожностью у пациентов с риском тяжелого кровотечения (например, пациенты, одновременно принимающие нестероидные противовоспалительные средства, пациенты после недавно перенесенного ишемического инсульта, пациенты с бактериальным эндокардитом, желудочно-кишечным кровотечением в анамнезе). Факторы риска кровотечения включают в себя высокую интенсивность антикоагуляции (МНО $>$ 4,0), возраст  $\geq$ 65 лет, высокую степень вариабельности МНО, желудочно-кишечное кровотечение в анамнезе, неконтролируемую артериальную гипертензию, цереброваскулярные заболевания, тяжелые сердечно-сосудистые заболевания, риск падения, анемию, злокачественные опухоли, травмы, почечную недостаточность, прием сопутствующих препаратов (см. раздел 4.5). Всем пациентам, получающим варфарин, необходимо проводить регулярный мониторинг МНО. При этом пациентам с высоким риском развития кровотечения мониторинг МНО следует проводить чаще, тщательно корректировать дозу варфарина для достижения требуемых значений МНО и сокращать продолжительность терапии. Пациенты должны быть проинформированы о способах минимизации риска кровотечения и немедленно сообщать врачу о признаках и симптомах кровотечения. Следует контролировать МНО и снижать дозу, либо пропускать прием препарата в случае необходимости после консультации с врачом. В случае, если МНО оказывается слишком высоким, необходимо снизить дозу или приостановить терапию с последующим возобновлением. Уровень МНО следует контролировать в течение 2-3 дней, чтобы убедиться в его снижении. Любые сопутствующие антитромбоцитарные препараты следует назначать с осторожностью из-за повышенного риска кровотечения.

#### Кровотечение

Появление кровотечения может являться следствием передозировки варфарина. Информация по лечению кровотечений приведена в разделе 4.9. Случаи внезапного кровотечения при приеме терапевтических дозировок варфарина всегда необходимо изучить с мониторингом уровня МНО.

#### Ишемический инсульт

Прием антикоагулянтов после ишемического инсульта увеличивает риск вторичного кровоизлияния в область инфаркта мозга. Пациентам с мерцательной аритмией показан длительный прием варфарина, при этом риск раннего рецидива эмболии является низким, в связи с чем обоснованным является перерыв в лечении после ишемического инсульта. Терапию варфарином следует возобновить на 2-14 день после ишемического инсульта, в зависимости от размера инсульта и уровня артериального давления. У пациентов с обширным тромбоэмболическим инсультом или неконтролируемой артериальной гипертензией терапию варфарином следует прекратить на период 14 дней.

#### Кальцифилаксия

Кальцифилаксия является редким синдромом сосудистой кальцификации с кожным некрозом, который ассоциируется с высокой смертностью. Кальцифилаксия в основном наблюдается у пациентов с терминальной стадией хронического заболевания почек на диализе или у пациентов с известными факторами риска, такими как дефицит протеина С или S, гиперфосфатемия, гиперкальциемия, гипоальбуминемия. Редкие случаи кальцифилаксии были зарегистрированы у пациентов, принимавших варфарин при

отсутствии сопутствующего заболевания почек. В случае выявления кальцифилаксии следует начать соответствующую терапию и рассмотреть вопрос о прекращении приема варфарина.

#### Хирургические вмешательства

Хирургические вмешательства без риска тяжелого кровотечения могут быть выполнены при уровне МНО  $<2,5$ . В случае хирургических вмешательств, при которых существует риск тяжелого кровотечения, прием варфарина следует прекратить за 3 дня до операции.

При необходимости продолжения терапии антикоагулянтами, например, при риске жизнеугрожающей тромбоэмболии, уровень МНО должен быть снижен до  $<2,5$ , и должна быть назначена терапия гепарином. В случае хирургических вмешательств и невозможности прекращения приема варфарина за 3 дня до операции, антикоагулянтный эффект должен быть компенсирован назначением витамина К в низкой дозе. Промежуток времени до возобновления терапии варфарином зависит от риска возникновения послеоперационного кровотечения. В большинстве случаев терапия варфарином может быть возобновлена, как только пациент будет способен принимать пероральные препараты.

#### Стоматологическая хирургия

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

#### Острая пептическая язва

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

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

#### Взаимодействия

Многие лекарственные средства и пищевые продукты взаимодействуют с варфарином и влияют на протромбиновое время (см. раздел 4.5). При любом изменении приема лекарственных средств, включая самостоятельное применение пациентом безрецептурных препаратов, следует активизировать мониторинг МНО. Пациентов следует проинструктировать о необходимости сообщать лечащему врачу о начале приема дополнительных лекарственных средств, включая безрецептурные препараты, лекарственные средства растительного происхождения или витамины.

#### Заболевания щитовидной железы

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

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

Следующие обстоятельства могут способствовать избыточному эффекту таблеток варфарина и обусловить необходимость снижения дозы:

- снижение массы тела;
- острое заболевание;
- прекращение курения.

Следующие обстоятельства могут снизить эффект таблеток варфарина и потребовать повышения дозы:

- увеличение массы тела;
- диарея;
- рвота.

#### Иные меры предосторожности

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

#### Информация о генетических нарушениях

Генетическая вариабельность, в особенности в отношении ферментов CYP2C9 и VKORC1, может существенно влиять на необходимые дозы варфарина. Если известна семейная ассоциация с данными видами полиморфизма, следует соблюдать особую осторожность.

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

#### *Вспомогательные вещества*

Варфарин содержит лактозы моногидрат. Пациенты с редкой наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы Лаппа или мальабсорбцией глюкозы-галактозы не должны принимать данное лекарственное средство.

#### **4.5. Взаимодействия**

Варфарин обладает узким терапевтическим индексом, и ряд лекарственных средств вступает во взаимодействие с данным антикоагулянтом. Пациенты должны быть осведомлены о необходимости консультации с лечащим врачом до начала терапии каким-либо препаратом, при ее прекращении или замене. В том случае, если информация о взаимодействии с варфарином отсутствует, следует рассмотреть возможность взаимодействия и проводить дополнительный мониторинг.

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

#### ***Фармакодинамические взаимодействия***

*Лекарственные средства, одновременное применение которых с варфарином противопоказано*

Сопутствующее использование препаратов, используемых при лечении или профилактике тромбоза, или других препаратов, оказывающих неблагоприятное воздействие на гемостаз, может увеличить фармакологический эффект варфарина, повышая риск кровотечения.

Фибринолитические лекарственные средства, такие как стрептокиназа и альтеплаза, противопоказаны пациентам, получающим варфарин.

*Лекарственные средства, одновременное применение которых с варфарином следует избегать*

Следует избегать следующих лекарственных средств или вводить с осторожностью с повышением частоты клинического и лабораторного мониторинга:

- клопидогрел;
- НПВС (включая аспирин и селективные к ЦОГ-2 коксибы);
- сульфинпиразон;
- ингибиторы тромбина, такие как бивалирудин, дабигатран;
- дипиридамол;
- нефракционированные гепарины и производные гепарина, низкомолекулярные гепарины;
- фондапаринукс, ривароксабан;
- антагонисты рецепторов гликопротеина IIb / IIIa, такие как эптифибатид, тирофибан и абциксимаб;
- простаглицлин;
- антидепрессанты СИОЗС и СИОЗН;
- другие препараты, которые ингибируют гемостаз, свертывание или функциональную активность тромбоцитов.

При одновременном применении низких доз аспирина с варфарином повышается риск

желудочно-кишечных кровотечений. При первоначальном лечении тромбоза варфарин может быть назначен одновременно с гепарином до тех пор, пока МНО не окажется в нужном диапазоне.

#### ***Метаболические взаимодействия***

Варфарин представляет собой смесь энантиомеров, которые метаболизируются различными цитохромами CYP450. R-варфарин метаболизируется в основном CYP1A2 и CYP3A4, S-варфарин - CYP2C9. Эффективность варфарина проявляется в основном за счет S-варфарина.

Лекарственные средства, которые метаболизируются этими же ферментами, конкурируют с варфарином за фермент либо ингибируют его активность, увеличивая при этом концентрацию варфарина в плазме и МНО, что потенциально увеличивает риск кровотечения. При одновременном назначении таких препаратов может потребоваться снижение дозировки варфарина либо проведение дополнительного мониторинга.

Также может возникнуть противоположная ситуация при одновременном применении варфарина с лекарственными средствами, которые метаболизируются по этому же пути, когда может снижаться концентрация варфарина в плазме крови и МНО, что потенциально может привести к снижению эффективности. При одновременном назначении таких препаратов может потребоваться повышение дозировки варфарина либо проведение дополнительного мониторинга.

Существует небольшое количество лекарственных средств, для которых известен механизм взаимодействия, однако клинический эффект от МНО наблюдается переменным, в этих случаях рекомендуется проведение усиленного мониторинга при начале и прекращении терапии.

Также следует соблюдать осторожность при прекращении либо снижении дозы метаболического ингибитора или индуктора до тех пор, пока пациент не будет стабилен при данной комбинации.

*Ниже перечислены лекарственные средства, взаимодействие которых с варфарином имеет клиническую значимость*

*Лекарственные средства, которые потенцируют действие варфарина*

- аллопуринол, капецитабин, эрлотиниб, дисульфирам, азоловые противогрибковые средства (кетоконазол, флуконазол и т.д.);
- омепразол, парацетамол (длительное регулярное употребление), пропafenон, амиодарон, тамоксифен, метилфенидат;
- зафирлукаст, фибраты, статины (не правастатин, преимущественно ассоциированный с флувастатином);
- эритромицин, сульфаметоксазол, метронидазол.

*Примеры лекарственных средств, которые ингибируют эффект варфарина*

Барбитураты, примидон, карбамазепин, гризеофульвин, оральные контрацептивы, рифампицин, азатиоприн, фенитоин.

*Примеры лекарственных средств с переменным эффектом*

Кортикостероиды, неврапин, ритонавир.

*Другие лекарственные взаимодействия*

Антибиотики широкого спектра могут повысить эффект варфарина, оказывая влияние на микрофлору кишечника, которая продуцирует витамин К. Аналогичным образом орлистат может уменьшить абсорбцию витамина К. Холестирамин и сукральфат потенциально могут снизить абсорбцию варфарина.

Сообщалось о повышении МНО у пациентов, принимавших глюкозамин и варфарин. Применение данной комбинации не рекомендуется.

*Взаимодействие с растительными продуктами*

Одновременное применение растительных лекарственных средств, содержащих зверобой продырявленный (*Hypericum perforatum*), и варфарина противопоказано в связи с риском снижения эффективности варфарина.

Многие другие растительные лекарственные средства могут влиять на метаболизм варфарина, однако большинство таких взаимодействий не доказано. Следует избегать применения лекарственных трав или пищевых добавок с варфарином, и пациентам необходимо сообщить врачу о приеме таких препаратов, так как может потребоваться проведение дополнительного мониторинга.

#### *Алкоголь*

Прием большого количества алкоголя может ингибировать действие варфарина и увеличить МНО. И наоборот, хроническое употребление алкоголя может индуцировать метаболизм варфарина. Допускается умеренное потребление алкоголя.

#### *Взаимодействие с пищей и пищевыми добавками*

Индивидуальные случаи указывают на возможное взаимодействие между варфарином и клюквенным соком, в большинстве случаев приводящее к увеличению МНО или кровотечениям. Пациентам следует рекомендовать избегать одновременного приема варфарина и продуктов из клюквы. Повышенный контроль и мониторинг МНО следует проводить для любого пациента, принимающего варфарин и обычный клюквенный сок.

Ограниченные данные свидетельствуют о том, что грейпфрутовый сок может вызвать умеренное повышение МНО у некоторых пациентов, принимающих варфарин.

Некоторые продукты питания, такие как печень, брокколи, брюссельская капуста и зеленые листовые овощи содержат большое количество витамина К. Внезапные изменения в рационе потенциально могут влиять на антикоагулянтный эффект. Пациенты должны быть проинформированы о необходимости обратиться за медицинской помощью, прежде чем предпринимать какие-либо серьезные изменения в рационе питания.

Имеются ограниченные данные о возможном взаимодействии варфарина с глюкозаминами, но повышение показателя МНО сообщалось при применении глюкозамина с пероральными антагонистами витамина К. Таким образом, пациенты, принимающие пероральные антагонисты витамина К, должны контролироваться во время начала или прекращения терапии глюкозамином.

#### *Лабораторные тесты*

Гепарины и данапароид могут продлить протромбиновое время, поэтому достаточный интервал времени должен быть соблюден между введением и перед проведением теста.

### **4.6. Применение во время беременности и кормлении грудью, фертильность**

#### Беременность

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

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

#### Лактация

Варфарин выделяется через грудное молоко в небольших количествах, однако при применении в терапевтических дозах кормящей женщиной не влияет на ребенка. Варфарин может быть использован в период лактации.

### **4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и другими механизмами**

Варфарин не оказывает влияние на способность управлять автомобилем и использовать другие потенциально опасные механизмы.

### **4.8. Нежелательные реакции**

Частоту нежелательных реакций классифицировали следующим образом: очень частые ( $\geq 1/10$ ); частые ( $\geq 1/100$ , но  $< 1/10$ ); нечастые ( $\geq 1/1000$ , но  $< 1/100$ ); редкие ( $\geq 1/10000$ , но  $< 1/1000$ ); очень редкие ( $< 1/10000$ ); частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).



Нарушения и заболевания	Нежелательные реакции	Частота
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	кровотечения (из различных органов)	очень часто
	повышенная чувствительность к варфарину после продолжительного лечения	часто
Нарушения со стороны иммунной системы	гиперчувствительность	часто
Нарушения со стороны сосудов	синдром «синего пальца»	редко
	васкулит	очень редко
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	рвота, тошнота, диарея	часто
	мелена	редко
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	повышение активности ферментов печени, желтуха	редко
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	некроз, алопеция, сыпь, крапивница, зуд	редко
	кальцифилаксия	частота неизвестна

**Кровотечения:** за год лечения примерно в 8 % случаев наблюдаются кровотечения среди пациентов, получающих Варфарин. Из них 1 % классифицируются как тяжелые (внутричерепные, ретроперитонеальные), приводящие к госпитализации или переливанию крови, и 0,25 % – как фатальные. Наиболее частый фактор риска для возникновения внутричерепного кровоизлияния – неконтролируемая гипертензия. Вероятность кровотечения повышается, если МНО значительно выше целевого уровня. Если кровотечение началось при МНО, находящемся в пределах целевого уровня, значит существуют другие сопутствующие условия, которые должны быть изучены.

**Некроз:** Кумариновый некроз – редкое осложнение при лечении Варфарином. Некроз обычно начинается с опухания и потемнения кожи нижних конечностей и ягодиц или (реже) в других местах. Позднее поражения становятся некротическими.

В 90 % случаев некроз развивается у женщин. Поражения наблюдаются с 3 по 10 день приема препарата, и этиология предполагает недостаточность антитромбического протеина С и S. Врожденная недостаточность этих протеинов может быть причиной осложнений, поэтому прием Варфарина должен начинаться одновременно с введением гепарина и малыми начальными дозами препарата. Если возникает осложнение, то прием Варфарина прекращают и продолжают введение гепарина до заживления или рубцевания поражений.

**Ладонно-подошвенный синдром** – очень редкое осложнение при терапии Варфарином, его развитие характерно среди мужчин с атеросклеротическими заболеваниями. Как предполагают, Варфарин вызывает геморрагии атероматозных бляшек, приводящих к микроэмболиям. Встречаются симметричные пурпурные поражения кожи пальцев и подошвы стоп, сопровождающиеся жгучими болями. После прекращения приема Варфарина указанные симптомы постепенно исчезают.

**Независимыми факторами риска развития серьезных кровотечений** при лечении Варфарином являются: пожилой возраст, высокая интенсивность сопутствующей антикоагулянтной и антиагрегантной терапии, наличие в анамнезе инсультов и желудочно-кишечных кровотечений. Риск кровотечений увеличен у пациентов с полиморфизмом генов CYP2C9.

Пациенты должны быть осведомлены о том, что в редких случаях варфарин может

привести к возникновению серьезных заболеваний кожи, в том числе кальцифилаксии, которая может начаться с появления болезненной сыпи на коже и может привести к другим серьезным осложнениям. Эта нежелательная реакция встречается чаще у пациентов с хроническими заболеваниями почек. При появлении нежелательной реакции в форме болезненной сыпи на коже пациентам следует незамедлительно сообщить врачу.

#### **Сообщение о нежелательных реакциях**

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальную систему сообщения о нежелательных реакциях.

#### **4.9. Мероприятия предпринимаемые при передозировке**

Основной эффект передозировки варфарина – это повышение МНО и, как следствие, увеличение риска геморрагических осложнений. Инициирование повышения МНО коррелирует с периодом полураспада фактора VII. Повышение МНО проявляется чаще всего в течение 24 часов, достигая максимума между 36 и 72 часами после приема препарата.

Клинические проявления передозировки возникают спустя несколько дней или недель после приема препарата и характеризуются различными проявлениями кровотечений (носовые кровотечения, кровоточивость десен), бледностью, гематомами вокруг суставов и в области ягодиц, появлением крови в моче и кале. Другими симптомами могут быть: боли в области поясницы, кровоточивость губ и кровоточивость из слизистых оболочек, боли в животе, рвота и петехиальная сыпь. Крайними проявлениями передозировки могут быть: геморрагические нарушения мозгового кровообращения, геморрагический шок, смерть.

Показатель эффективности лечения находится на границе развития кровотечений, поэтому пациент может иметь незначительные кровотечения, например, микрогематурию, кровоточивость десен и т.п. В легких случаях достаточно снизить дозу препарата или прекратить лечение на короткий срок. При незначительных кровотечениях достаточно прекратить прием препарата до достижения МНО целевого уровня. В случаях развития тяжелого кровотечения - введение витамина К (внутривенно) и активированного угля, концентрата факторов свертывания или свежезамороженной плазмы.

Если пероральные антикоагулянты показаны к назначению в дальнейшем, необходимо избегать больших доз витамина К, так как резистентность к Варфарину развивается в течение двух недель.

#### **Схема лечения при передозировке:**

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

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

#### Не угрожающее жизни кровотечение

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

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

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

Для пациентов, длительно принимающих варфарин, без массивного кровотечения:

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

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

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

- Если уровень МНО остается нормальным в течение 24-48 часов, при этом нет признаков кровотечения, дальнейшего контроля не требуется.
- Следует назначить витамин К<sub>1</sub> (фитоменадион) в следующих случаях:
  - а) активного кровотечения не наблюдается; пациент принял варфарин в дозе более 0,25 мг/кгИЛИ
  - б) протромбиновое время уже значительно увеличено (МНО >4,0).

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

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

## **5. Фармакологические свойства:**

### **5.1. Фармакодинамика**

**Фармакотерапевтическая группа:** Антитромботическое средство. Антагонист витамина К.  
**Код АТХ:** B01AA03.

Варфарин блокирует в печени синтез витамин К-зависимых факторов свертывания крови, а именно факторов II, VII, IX и X. Если концентрация этих компонентов в крови снижается, то процесс свертываемости – замедляется. Начало противосвертывающего действия наблюдается через 36-72 часа от начала приема препарата, с развитием максимального эффекта на 5-7 день от начала применения. После прекращения приема препарата восстановление активности витамин К-зависимых факторов свертывания крови происходит в течение 4-5 дней.

### **5.2 Фармакокинетические свойства**

Препарат быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Связывание с белками плазмы крови составляет 97-99 %. Метаболизируется в печени. Варфарин

представляет собой рацемическую смесь, причем R- и S- изомеры метаболизируются в печени различными путями. Каждый из изомеров преобразуется в 2 основных метаболита. Основным катализатором метаболизма для S-энантиомера варфарина является фермент CYP2C9, а для R-энантиомера варфарина CYP1A2 и CYP3A4. Левовращающийся изомер варфарина (S-энантиомер) обладает в 2-5 раз большей антикоагулянтной активностью, чем правовращающийся изомер (R-энантиомер), однако период полувыведения последнего больше. Пациенты с полиморфизмом фермента CYP2C9, включая аллели CYP2C9\*2 и CYP2C9\*3, могут иметь повышенную чувствительность к Варфарину и повышенный риск развития кровотечений.

Варфарин выводится из организма в виде неактивных метаболитов с желчью, которая реабсорбируется в ЖКТ и выделяется 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.

#### Особенности фармакокинетических процессов у пациентов

- *Нарушения функций печени:* усиление действия лекарственного средства, поскольку печень продуцирует факторы свертывания крови, а также метаболизирует Варфарин;
- *Почечная недостаточность или нефротический синдром:* повышается уровень свободной фракции Варфарина в плазме крови, которая, в зависимости от сопутствующих заболеваний, может приводить как к усилению, так и к снижению эффекта;
- *Сердечно-сосудистая недостаточность* (инфаркт миокарда, инсульт, фибрилляция предсердий, поражение сердечных клапанов, эмболия легочной артерии и кровеносных сосудов, острый и рецидивирующий венозный тромбоз): уменьшается содержание липидов в крови, и повышается проницаемость сосудов;
- *Пациенты пожилого возраста:* высокий риск развития нежелательных реакций;
- *Пациенты детского возраста:* применение Варфарина ограничено и должно проводиться под наблюдением опытного специалиста-педиатра;
- *Во время беременности:* Варфарин быстро проникает через плацентарный барьер, оказывает тератогенное действие на плод (назальная гипоплазия, хондродисплазия, атрофия зрительного нерва, катаракта, ведущая к полной слепоте, задержка умственного и физического развития, микроцефалия) и может вызывать кровоточивость в конце беременности и во время родов;
- *Новорожденные:* во время грудного вскармливания Варфарин выделяется с грудным молоком в незначительном количестве и не оказывает влияния на процессы свертывания крови.

### **5.3. Доклинические данные по безопасности**

В исследованиях на животных было показано, что варфарин обладает тератогенным действием, следовательно, потенциально может вызывать врожденные пороки развития и гибель плода при применении у человека во время беременности. Данные исследований мутагенности варфарина на животных в опубликованной литературе не обнаружены. Прочие доступные данные по безопасности, полученные в доклинических исследованиях, не содержат иной важной информации, имеющей отношение к применению варфарина человеком.

## **6. Фармацевтические свойства:**

### **6.1. Вспомогательные вещества**

Лактоза моногидрат, Кальция гидрофосфат дигидрат, Повидон К-25, Магния стеарат, Кукурузный крахмал.

### **6.2. Несовместимость**

Не применимо.

### **6.3. Срок годности**

3 года.

Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

### **6.4. Условия хранения**

В защищенном от влаги и света месте при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Храните препарат в оригинальной упаковке.

Не применяйте препарат после окончания срока годности, указанного на упаковке.

### **6.5. Параметры упаковки**

По 20 таблеток в контурной ячейковой упаковке. По две или пять контурных ячейковых упаковок вместе с листком-вкладышем в пачке из картона.

### **6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним**

Нет особых требований к утилизации.

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

### **6.7 Условия отпуска**

По рецепту.

### **7. Производитель (название, адрес, страна)**

РУП «Белмедпрепараты»,

*Адрес производственной площадки:*

231761, Гродненская область, г. Скидель,

ул. Кизевича, 50-4, Республика Беларусь

*Юридический адрес и адрес для принятия претензий:*

РУП «Белмедпрепараты», Республика Беларусь

220007, г. Минск, ул. Фабрициуса, 30, Республика Беларусь

т./ф.: (+375 17) 220 37 16,

e-mail: [medic@belmedpreparaty.com](mailto:medic@belmedpreparaty.com)

### **8. Владелец торговой лицензии (название, адрес, страна)**

РУП «Белмедпрепараты», Республика Беларусь, 220007, г. Минск, ул. Фабрициуса, 30.

### **9. Дата последнего пересмотра документации**

