

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Варфарин, 2,5 мг, таблетки.

Международное непатентованное наименование:

Warfarin.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Каждая таблетка содержит действующее вещество варфарин натрия (в виде варфарина натрия клатрата) – 2,5 мг.

Вспомогательные вещества, наличие которых необходимо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза моногидрат.

Полный список вспомогательных веществ см. в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки 2,5 мг.

Таблетки белого цвета, плоскоцилиндрические, с риской и фаской.

Риска не предназначена для разделения таблетки на равные дозы.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

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 тромбэмболических осложнений у пациентов с протезированными клапанами сердца.
- Лечение и профилактика транзиторной церебральной ишемической атаки.

4.2 Режим дозирования и способ применения

Взрослые пациенты:

Контроль антикоагулянтной активности

Перед началом терапии необходимо провести тесты коагуляции. Варфарин обладает узким терапевтическим индексом, а чувствительность к варфарину может варьировать как у различных пациентов, так и у одного и того же пациента. По этой причине всегда следует проводить периодический контроль проводимой терапии. У некоторых пациентов отмечается повышенная по сравнению с другими чувствительность, что может быть обусловлено генетическими факторами (см. разделы 4.4 и 5.2), пониженной функцией печени, застойной сердечной недостаточностью или лекарственными взаимодействиями (см. раздел 4.5).

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 международное нормализованное отношение (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.

Терапевтические уровни МНО

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 и осложненном инфаркте миокарда.

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. 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 пациенты

Не существует специальных рекомендаций по приему варфарина у пожилых пациентов. Однако пожилые пациенты должны находиться под тщательным наблюдением на предмет развития геморрагических осложнений, 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 необходим тщательный мониторинг показателей МНО. У пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью применение варфарина противопоказано (см. раздел 4.3).

Пациенты с почечной недостаточностью

У пациентов с нарушением функции почек требуется снизить дозу варфарина и проводить тщательный мониторинг (см. раздел 4.4).

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 лекарственный препарат другого производителя, обеспечивающий возможность такой дозировки.

Способ применения

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

Риска не предназначена для деления таблетки на равные дозы.

4.3 Противопоказания

- Гиперчувствительность к варфарину и/или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных 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 препаратов, при взаимодействии с которыми повышается риск кровотечений (см. раздел 4.5);
- Тяжелая печеночная недостаточность (см. раздел 4.2);
- Повышенный риск развития кровотечений (включая наличие у пациента геморрагического диатеза, варикозного расширения вен пищевода, артериальной аневризмы, пункции позвоночника, пептических язв желудка, тяжелых язв (включая хирургические раны), цереброваскулярных расстройств, бактериального эндокардита и злокачественной гипертензии).

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

Мониторирование

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

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

Тромбофилия

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

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 препараты, пациенты после недавно перенесенного ишемического инсульта, пациенты с бактериальным эндокардитом, желудочно-кишечным кровотечением в анамнезе). Факторы риска кровотечения включают в себя высокую интенсивность антикоагуляции ($MNO > 4,0$), возраст ≥ 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.

После того, как польза от использования тромбозмболической профилактики была сопоставлена с повышенным риском кровоизлияния, необходимо оценить способность пациента соблюдать лечение. Пациенты с токсикоманией, включая алкоголизм, или

страдающие деменцией могут быть неспособны соблюдать режим лечения варфарином.

Кровотечение

Появление кровотечения может являться следствием передозировки варфариона. Информация по лечению кровотечений приведена в разделе 4.9. Случаи внезапного кровотечения при приеме терапевтических дозировок варфариона всегда необходимо изучать 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 варфариона, 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 варфариона.

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 варфариона 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 варфариона 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 варфариона 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 пациентов 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 препараты и пищевые продукты взаимодействуют с варфарином и влияют на протромбиновое время (см. раздел 4.5). При любом изменении приема лекарственных препаратов, включая самостоятельное применение пациентом безрецептурных препаратов, следует активизировать мониторинг МНО. Пациентов следует проинструктировать о необходимости сообщать лечащему врачу о начале приема дополнительных лекарственных препаратов, включая безрецептурные препараты, лекарственные препараты растительного происхождения или витамины. Совместный прием варфарина и трамадола может вызвать опасное лекарственное взаимодействие, которое может повысить международное нормализованное отношение (МНО), привести к сильным кровоизлияниям и кровотечениям, что у некоторых пациентов может привести к летальному исходу.

Заболевания щитовидной железы

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

Другие ситуации, когда могут потребоваться изменения дозы

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

Клиницистам и пациентам следует знать о повышенном потенциале кровотечений, особенно из желудочно-кишечного тракта, во время сопутствующей терапии НПВП и ацетилсалициловой кислотой (см. раздел 4.5).

Иные меры предосторожности

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

Информация о генетических нарушениях

Пациенты с мутациями в гене фермента CYP2C9 и VKORC1 имеют более длительный период выведения (см. раздел 5.2). Эти пациенты нуждаются в более низкой поддерживающей дозе и могут подвергаться риску чрезмерного кровотечения при использовании высоких нагрузочных доз.

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.

Нефропатия, связанная с приемом антикоагулянтов

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

Вспомогательные вещества, наличие которых необходимо учитывать в составе лекарственного препарата

Препарат Варфарин 2,5 мг, таблетки, содержит лактозы моногидрат. Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы лопарей или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует принимать этот препарат.

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

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

Кинетические взаимодействия:

Варфарин метаболизируется ферментами печени. Под действием лекарственных препаратов, метаболизируемых этими же ферментами, возможно ингибирование или индуцирование данных ферментов. Это становится причиной повышения или снижения уровня варфарина в плазме (см. раздел 5.2).

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

Описание основных взаимодействий представлено в таблице ниже.

Препараты, которые уменьшают эффект варфарина (уменьшая МНО)	
Апрепитант и противовирусные препараты (например, невирапин, ритонавир)	Индуцируют метаболизм варфарина, опосредованный цитохромом (CYP) 2C9
Бозентан	Индуцирует активность фермента CYP-3A4 и, возможно, CYP2C9
Холестирамин	Уменьшает абсорбцию варфарина и препятствует enteroгепатической рециркуляции
Противоинфекционные препараты (например, диклоксациллин, рифампицин) Противоэпилептические препараты (например, карбамазепин, фенитоин) Барбитураты (например, фенобарбитал) Аминоглутетимид	Повышают метаболизм варфарина
Гризеофульвин Феназон	Механизм неизвестен
Азатиоприн	Противодействует эффекту варфарина
Препараты, которые усиливают эффект варфарина (увеличивая МНО)	
Циметидин Пропафенон	Снижают метаболизм варфарина

Антибактериальные препараты, такие как: - Противогрибковые ЛП (например, флуконазол, итраконазол, кетоконазол, вориконазол) - Макролиды (например, азитромицин, кларитромицин, эритромицин) - Хлорамфеникол - Метронидазол Дисульфирам Амиодарон*	
Другие антикоагулянты / ингибиторы агрегации тромбоцитов (например, абциксимаб, тирофибан, эптифибатид, клопидогрел и гепарин)	Различные типы ингибирования факторов свертывания крови
Этакриновая кислота Пенициллины (например, амоксициллин, клаксациллин) Тамоксифен	Механизм неизвестен
Гиполипидемические ЛП (например, симвастатин, флувастатин, розувастатин, гемфиброзил)	Конкурируют за CYP2C9- и CYP3A4-опосредованный метаболизм варфарина
Хинидин	Снижает синтез фактора свертывания
Миконазол	Снижает собственный клиренс варфарина и повышает содержание свободной фракции в плазме; ингибирует CYP-опосредованный метаболизм варфарина
Стероидные гормоны (например, даназол, тестостерон)	Ингибируют метаболизм варфарина и/или оказывают прямое влияние на коагуляцию и фибринолитические системы
Гормоны щитовидной железы	Повышают метаболизм витамин К-зависимых факторов свертывания крови
Сульфаметоксазол Фенилбузатон Противоэпилептические препараты (например, фосфенитоин, фенитоин)	Ингибируют метаболизм варфарина и вытесняют варфарин из мест связывания с белками
Капецитабин Фторурацил	Даун-регуляция / снижение синтеза изоферментов CYP2C9
Ифосфамид	Ингибирует CYP3A4
Иматиниб	Конкурентное ингибирование CYP3A4 и вызванное иматинибом ингибирование CYP2C9 и CYP2D6-опосредованный метаболизм варфарина
Ацетилсалициловая кислота	Вытесняет варфарин из связи с альбумином плазмы, ингибирует метаболизм варфарина, оказывает прямой гипопротромбинемический эффект, вызывает эрозии желудка

НПВП Трамадол	Конкурирует за метаболизм посредством ферментов CYP2C9
Лефлуномид	Ингибирует CYP2C9-опосредованный метаболизм варфарина
Парацетамол	Ингибирует метаболизм варфарина или препятствует образованию факторов свертывания. Маловероятно, что данный эффект будет проявляться при редком применении парацетамола в дозах менее 2 г в сутки
Хинолоны (например, ципрофлоксацин, норфлоксацин) Преднизолон / Преднизон Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (например, флуоксетин, флувоксамин, пароксетин, сертралин) **	Ингибируют метаболизм варфарина
Носкапин	Ингибирует метаболизм варфарина через CYP2C9 и CYP3A4
Глюкозамин	Сообщалось о повышении МНО у пациентов, принимающих глюкозамин и пероральный антагонист витамина К. Поэтому пациенты, получающие пероральный антагонист витамина К, должны находиться под пристальным наблюдением во время начала или прекращения терапии глюкозамином
Взаимодействие с растительными препаратами	
Зверобой	Индукцирует CYP3A4, CYP1A2 (опосредует метаболизм R-варфарина) и CYP2C9 (опосредует метаболизм S-варфарина)
Взаимодействие с алкоголем	
Алкоголь	Может подавлять или стимулировать метаболизм варфарина
Взаимодействие с пищей и пищевыми добавками	
Продукты с высоким содержанием витамина К (например, капуста, брокколи, авокадо и шпинат)	Антагонизм в отношении активности варфарина
Клюква	Ингибирует CYP2C9-опосредованный метаболизм варфарина
Грейпфрутовый сок	У некоторых пациентов, принимающих варфарин, может вызывать умеренное повышение МНО
Коэнзим Q10	Имеет сходную химическую структуру с витамином К ₂ и может как снижать, так и повышать эффект варфарина

*Вызывает снижение метаболизма варфарина в течение недели после совместного применения, и эффект может длиться от 1 до 3 месяцев после отмены амиодарона.

**** Считается, что СИОЗС ингибируют изофермент CYP2C9, и СИОЗС, и варфарин тесно связаны с альбумином. При их одновременном использовании существует вероятность вытеснения из связи с альбумином любого из этих лекарственных препаратов.**

4.6 Фертильность, беременность и лактация

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.

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

Прием варфарина противопоказан в первом триместре и в третьем триместре беременности (см. раздел 4.3). Использование варфарина не рекомендуется в остальные периоды беременности, кроме случаев явной необходимости. Использование варфарина в период беременности может привести к развитию фетального варфаринового синдрома – точечного хондродисплазии-подобного синдрома. Симптомами данного синдрома являются гипоплазия носа и точечная хондродисплазия, обнаруживаемая при рентгенографии (особенно в позвоночнике и длинных трубчатых костях), маленькие пальцы и кисти, атрофия зрительного нерва, микроцефалия, задержка умственного и физического развития, катаракта, ведущая к полной или частичной слепоте.

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.

Фертильность

Данные в отношении фертильности отсутствуют или ограничены.

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

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

4.8 Нежелательные реакции

Частоту нежелательных реакций классифицировали следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$); редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$); частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно). Внутри каждой группы реакции перечислены в порядке уменьшения их степени тяжести.

Нарушения и заболевания	Нежелательные реакции	Частота
<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>	повышенная чувствительность к варфарину после продолжительного лечения	часто
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>	гиперчувствительность	часто
<i>Нарушения метаболизма и питания</i>	кальцифилаксия	частота неизвестна
<i>Нарушения со стороны</i>	кровотечение (из различных органов)	очень

<i>сосудов</i>		часто
	синдром «пурпурных пальцев» (ладонно-подошвенный синдром)	редко
	васкулит	очень редко
<i>Желудочно-кишечные нарушения</i>	рвота, тошнота, диарея	часто
	мелена	очень редко
	боль в животе (вторичная по отношению к кровотечению) и гематемезис	частота неизвестна
<i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</i>	желтуха	редко
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>	крапивница, зуд	редко
	алопеция, сыпь	очень редко
	эритематозные отечные участки кожи, приводящие к экхимозу	частота неизвестна
<i>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</i>	гематурия	частота неизвестна
	нефропатия, связанная с применением антикоагулянтов (антикоагулянт- ассоциированная нефропатия) (см. раздел 4.4)	частота неизвестна
<i>Общие нарушения и реакции в месте введения</i>	некроз	редко
	лихорадка	частота неизвестна
<i>Лабораторные и инструментальные данные</i>	повышение активности ферментов печени	очень редко
	снижение гемоглобина, необъяснимое снижение гематокрита	частота неизвестна

Описание отдельных нежелательных реакций

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, сопутствующие заболевания и мерцательная аритмия.

Риск развития избыточной антикоагуляции и кровотечений может быть увеличен у пациентов с полиморфизмом генов CYP2C9 и VKORC1 (см. раздел 5.2). Необходим тщательный мониторинг уровней гемоглобина и МНО.

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 подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств-членов Евразийского экономического союза.

Республика Беларусь

220037, Минск, Товарищеский пер., 2а

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Телефон отдела фармаконадзора: +375 (17) 242-00-29; факс: +375 (17) 242-00-29

Эл. почта: rcpl@rceth.by, rceth@rceth.by

<https://www.rceth.by/>

4.9 Передозировка

Основной эффект передозировки варфарина – это повышение МНО и, как следствие, увеличение риска геморрагических осложнений. Инициирование повышения МНО коррелирует с периодом полувыведения 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 К₁) в дозе 10-20 мг взрослым (250 мкг/кг детям).

В случаях, когда желательно 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 К₁) 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 К₁ (фитоменадион) в следующих случаях:

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

ИЛИ

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

Доза витамина К₁ составляет 10-20 мг перорально взрослым и 250 мкг/кг массы тела детям.

Следует отложить назначение витамина К₁ 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 К₁.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Антитромбическое 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. Указанные факторы образуются путем карбоксилирования соответствующих белков предшественников, при этом в ходе данного процесса витамин К окисляется до 2,3-эпоксида витамина К. Пероральные антикоагулянты предотвращают восстановление данного эпоксида обратно до витамина К. Вызываемая таким образом кумуляция эпоксида приводит к уменьшению концентрации витамина К и снижению скорости образования факторов свертывания. Если концентрация этих компонентов в крови снижается, 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 приема. После прекращения приема препарата восстановление активности витамин К-зависимых факторов свертывания крови происходит в течение 4-5 дней.

5.2 Фармакокинетические свойства

Абсорбция

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

Распределение

Связывание с белками плазмы крови составляет 97-99 %.

Метаболизм

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 являются ферменты CYP2C9, VKORC1, 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), и VKORC1 могут иметь повышенный риск проявления избыточной антикоагулянтной активности и развития кровотечений.

Выведение

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

Особенности фармакокинетических процессов у пациентов

- *Нарушения функции печени:* усиление действия лекарственного препарата, 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.
- *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. Данные доклинической безопасности

В доклинических исследованиях отмечали повышенную частоту гибели плодов.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1 Перечень вспомогательных веществ

Лактоза моногидрат
Кальция гидрофосфата дигидрат
Повидон К-25
Магния стеарат
Кукурузный крахмал

6.2 Несовместимость

Не применимо.

6.3 Срок годности

3 года.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в оригинальном блистере для защиты от влаги при температуре не выше 25° С.

6.5 Характер и содержание первичной упаковки

По 20 таблеток в контурной ячейковой упаковке (блистере) из пленки поливинилхлоридной и гибкой упаковки на основе алюминиевой фольги. Два или пять блистеров вместе с листком-вкладышем помещают в пачку 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 соответствии с установленными национальным законодательством требованиями.

6.7 Условия отпуска

По рецепту врача.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

РУП «Белмедпрепараты»,
Республика Беларусь, 220007, г. Минск,
ул. Фабрициуса, 30, тел./факс: (+375 17) 220 37 16,
e-mail: medic@belmedpreparaty.com

**8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ****9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ**

Дата первой регистрации: 01.12.2011 г.

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Варфарин 2,5 мг, таблетки, доступна на официальном сайте уполномоченного органа государства-члена Евразийского союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <https://www.rceth.by>.