

**ИНСТРУКЦИЯ**  
**по медицинскому применению препарата**  
**ВАРФАРИН НИКОМЕД**

**Регистрационный номер:**

**Торговое название препарата:** ВАРФАРИН НИКОМЕД

**Международное непатентованное название:** Варфарин

**Лекарственная форма**

Таблетки

**Состав**

*Активный компонент:* Варфарин натрия 2,5 мг

*Вспомогательные компоненты:* Лактоза – 50,0 мг, крахмал кукурузный 34,6 мг, кальция гидрофосфата дигидрат – 32,2 мг, индигокармин – 6,4 мкг, повидон 30 – 1,0 мг, магния стеарат – 600 мкг.

**Описание**

Круглые таблетки двояковыпуклой формы с крестообразной риской, светло-голубого цвета.

**Фармакотерапевтическая группа**

Антикоагулянтное средство непрямого действия.

**Код АТХ:** В01АА03

**Фармакологические свойства**

Варфарин блокирует в печени синтез витамин К зависимых факторов свёртывания крови, а именно, фактора II, VII, IX и X. Концентрация этих компонентов в крови снижается, процесс свёртываемости 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.

**Фармакокинетика**

Препарат быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта. 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-энантиомер варфарина является фермент

CYP2C9, а для R-энантиомер варфарина CYP1A2 и CYP3A4. Левовращающий изомер варфарина (S-варфарин) обладает в 2-5 раз большей антикоагулянтной активностью, чем правовращающий 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, 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.

### **Показания к применению**

Лечение и профилактика тромбозов и эмболий кровеносных сосудов: острого и рецидивирующего венозного тромбоза, эмболии легочной артерии; вторичная профилактика инфаркта миокарда и профилактика тромбоэмболических осложнений после инфаркта миокарда; профилактика тромбоэмболических осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий, поражениями сердечных клапанов или с протезированными клапанами сердца; лечение и профилактика проходящих ишемических атак и инсультов, профилактика послеоперационных тромбозов.

### **Противопоказания**

Установленная или подозреваемая повышенная чувствительность к компонентам препарата, острое кровотечение, беременность (первый триместр и последние 4 недели беременности), тяжелые заболевания печени или почек, острый ДВС-синдром, дефицит белков C и S, тромбоцитопения, пациенты с высоким риском кровотечений, включая пациентов с геморрагическими расстройствами, варикозным расширением вен пищевода, аневризмой артерий, люмбальной пункцией, язвенной болезнью желудка и 12-перстной кишки, с тяжелыми ранами (включая операционные), бактериальным эндокардитом, злокачественной гипертензией, геморрагическим инсультом, внутричерепным кровоизлиянием.

### **Применение в период беременности и грудного вскармливания**

Варфарин быстро проникает через плаценту, оказывает тератогенное действие на плод, приводя к развитию варфаринового синдрома у плода на 6-12 неделе беременности. Проявления данного синдрома: назальная гипоплазия (седловидная деформация носа и другие хрящевые изменения) и точечная хондродисплазия при рентгенологическом исследовании (особенно в позвоночнике и длинных трубчатых костях), короткие кисти и пальцы рук, атрофия зрительного нерва, катаракта, ведущая к полной или частичной слепоте, задержка умственного и физического развития и микроцефалия. Препарат может

вызывать кровоточивость в конце беременности и во время родов. Прием препарата во время беременности может вызывать врожденные пороки развития и приводить к смерти плода. Препарат нельзя назначать в 1-ом триместре беременности и в течение последних 4-х недель. Использование варфарина не рекомендуется в оставшиеся сроки беременности, кроме случаев крайней необходимости. Женщины репродуктивного возраста должны использовать метод эффективной контрацепции в период применения варфарина.

Варфарин выводится с грудным молоком, но при приеме терапевтических доз варфарина не ожидается влияния на вскармливаемого ребенка. Варфарин может быть использован во время грудного вскармливания.

Данные о влиянии варфарина на фертильность отсутствуют.

### **Способ применения и дозы**

Варфарин назначается 1 раз в сутки желательно в одно и то же время. Продолжительность лечения определяется врачом в соответствии с показаниями к применению.

#### Контроль во время лечения:

Перед началом терапии определяют Международное нормализованное отношение (МНО). В дальнейшем лабораторный контроль проводят регулярно каждые 4-8 недель. Продолжительность лечения зависит от клинического состояния пациента. Лечение можно отменять сразу.

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

Начальная доза составляет 5 мг/сут (2 таб. в день) в течение первых 4-х дней. На 5-ый день лечения определяется МНО и, в соответствии с этим показателем, назначается поддерживающая доза препарата. Обычно поддерживающая доза препарата составляет 2,5-7,5 мг/день (1-3 таблетки в день).

#### 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. 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 и осложненном остром инфаркте миокарда.

#### Дети:

Данные о применении варфарина у детей ограничены. Начальная доза обычно составляет 0,2 мг/кг в сутки при нормальной функции печени и 0,1 мг/кг 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 > 3,5	Действия: Повторить ударную дозу; 50 % от ударной дозы; 50 % от ударной дозы; 25 % от ударной дозы; прекратить введение препарата до достижения МНО < 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 > 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 < 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, т.к. они имеют более высокий риск развития побочных эффектов.

Пациенты с печеночной недостаточностью:

Нарушение функций печени увеличивает чувствительность к варфарину, поскольку печень продуцирует факторы свертывания крови, а также метаболизирует варфарин. У этой группы пациентов необходимо тщательное мониторирование показателей МНО.

Пациенты с почечной недостаточностью:

У пациентов с нарушением почечной функции требуется снизить дозу варфарина и проводить тщательный мониторинг (см. раздел «Особые указания»).

Плановые (элективные) хирургические вмешательства:

Пре-, пери- и пост-операционная антикоагулянтная терапия проводится как указано ниже (если необходима срочная отмена перорального антикоагулянтного эффекта — см. раздел «Передозировка»).

Определить МНО за неделю до назначенной операции.
Прекратить прием варфарина за 1-5 дней до операции. В случае высокого риска тромбоза

<p>пациенту для профилактики подкожно вводят низкомолекулярный гепарин.</p> <p>Длительность паузы в приеме варфарина зависит от МНО. Прием варфарина прекращают:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- за 5 дней до операции, если МНО &gt; 4,0</li> <li>- за 3 дня до операции, если МНО от 3,0 до 4,0</li> <li>- за 2 дня до операции, если МНО от 2,0 до 3,0</li> </ul>
<p>Определить МНО вечером перед операцией и ввести 0,5-1,0 мг витамина К1 перорально или внутривенно, если МНО &gt; 1,8.</p>
<p>Принять во внимание необходимость инфузии нефракционированного гепарина или профилактического введения низкомолекулярного гепарина в день операции.</p>
<p>Продолжить подкожное введение низкомолекулярного гепарина в течение 5-7 дней после операции с сопутствующим восстановленным приемом варфарина.</p>
<p>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.</p>

### **Побочное действие**

Побочные реакции на препарат упорядочены по системно-органному классу и согласуются с терминами предпочтительного употребления (в соответствии с Медицинским словарем для нормативно-правовой деятельности — MedDRA). Внутри категории системно-органного класса реакции распределены по частоте встречаемости согласно следующей схеме: очень часто ( $\geq 1/10$ ), часто ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечасто ( $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ), редко ( $\geq 10\ 000$  до  $< 1/1000$ ), очень редко ( $< 1/10\ 000$ ).

<b>Частота</b>	<b>Побочные реакции</b>
<b>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</b>	
Очень часто:	Кровоточивость (в различных органах)
Часто:	Повышенная чувствительность к варфарину после длительного применения
<b>Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта</b>	
Часто:	Рвота, тошнота, диарея
Очень редко:	Мелена
<b>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</b>	
Редко:	Васкулит, некроз кожи, алопеция, сыпь, крапивница, зуд
<b>Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы</b>	
Редко:	Синдром фиолетового пальца
Очень редко:	Холестериновая эмболия
<b>Нарушения со стороны иммунной системы</b>	

Часто:	Гиперчувствительность
<b>Нарушения со стороны печени</b>	
Редко:	Повышение уровня печеночных ферментов, желтуха

Кровотечения. За год кровотечения наблюдаются примерно в 8 % случаев среди пациентов, получающих варфарин. Из них 1,0 % классифицируется как тяжелые (внутричерепные, ретроперитонеальные), приводящие к госпитализации или переливанию крови, и 0,25 % как фатальные. Наиболее частый фактор риска для возникновения внутричерепного кровоизлияния — нелеченная или неконтролируемая артериальная 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 исследованы.

Примерами подобного осложнения являются носовые кровотечения, кровохарканье, гематурия, кровотечение из десен, кровоподтеки на коже, вагинальное кровотечение, субконъюнктивальное кровотечение, кровотечение из прямой кишки и других отделов ЖКТ, внутримозговое кровотечение, продолжительное или обильное кровотечение после травм или операций. Можно ожидать развития кровотечений, в том числе тяжелых, в любом органе. У пациентов, получавших длительное лечение антикоагулянтами, сообщалось о развитии кровотечений, приводивших к смерти, госпитализации или к необходимости переливания крови. К независимым факторам риска значительного кровотечения во время применения варфарина относятся: пожилой возраст, высокий уровень антикоагуляции, инсульт в анамнезе, желудочно-кишечное кровотечение в анамнезе, сопутствующие заболевания и фибрилляция предсердий. У пациентов с полиморфизмом CYP2C9 (см. раздел «Фармакокинетика») может быть повышенный риск чрезмерно антикоагулянтного действия и эпизодов кровотечений. У таких пациентов следует тщательно мониторировать уровни гемоглобина и МНО.

Со стороны пищеварительной системы: рвота, тошнота, понос.

Некрозы. 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-го по 10 день приема препарата и этиология предполагает недостаточность антитромбического протеина С или 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, приводящие к микроэмболиям. Встречаются симметричные пурпурные поражения кожи пальцев и подошвы стоп, сопровождающиеся жгучими болями. После прекращения приема варфарина указанные симптомы постепенно исчезают.

Прочие. Реакции гиперчувствительности, проявляющиеся в виде кожной сыпи, и характеризующиеся обратимым повышением концентрации энзимов печени; холестатическим гепатитом, васкулитом, приапизмом, обратимой алопецией и кальцификацией трахеи.

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 гена CYP2C9.

### **Передозировка**

Показатель эффективности лечения находится на границе развития кровотечений, поэтому пациент может иметь незначительные кровотечения, например, микрогематурия, 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 случае 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, т.к. резистентность к варфарину развивается в течение 2 недель.

### **Схемы лечения при передозировке:**

В случае незначительного кровотечения	
Уровень МНО	Рекомендации
< 5,0	Пропустить следующую дозу варфарина и продолжать прием более низких доз при достижении терапевтического уровня МНО
5,0 - 9,0	Пропустить 1 - 2 дозы варфарина и продолжать прием более низких доз при достижении терапевтического уровня МНО. ЛИБО: Пропустить 1 дозу варфарина и назначить витамин К в дозах 1-2,5 мг перорально.

> 9,0	Прекратить прием варфарина, назначить витамин К в дозах 3,0-5,0 мг перорально.
Показана отмена препарата	
Уровень МНО	Рекомендации
5,0 - 9,0 — планируется операция	Прекратить прием варфарина и назначать витамин К в дозах 2-4 мг перорально (за 24 часа до планируемой операции)
> 20,0 или сильное кровотечение	Назначить витамин К в дозах 10 мг путем медленной внутривенной инфузии. Переливание концентратов факторов протромбинового комплекса или свежезамороженной плазмы, или цельной крови. При необходимости повторное введение витамина К каждые 12 часов.

После проведения лечения необходимо длительное наблюдение за пациентом, учитывая то, что период полувыведения варфарина составляет 20-60 часов.

#### **Взаимодействие с другими лекарственными веществами**

НЕ РЕКОМЕНДУЕТСЯ начинать или прекращать прием других лекарственных средств, а также изменять дозы принимаемых препаратов без консультации с лечащим врачом.

При одновременном назначении необходимо также учитывать эффекты от прекращения индуцирования и/или ингибирования действия варфарина другими лекарственными средствами.

Риск развития тяжелых кровотечений повышается при одновременном приеме варфарина с препаратами, влияющими на уровень тромбоцитов и первичный гемостаз: ацетилсалициловая кислота, клопидогрел, тиклопидин, дипиридамол, большинство нестероидных противовоспалительных средств (за исключением ингибиторов циклооксигеназы-2), антибиотики группы пенициллина в больших дозах.

Также следует избегать сочетанного применения варфарина с препаратами, обладающими выраженным ингибирующим действием на систему цитохрома P450, например, циметидином и хлорамфениколом, при приеме которых в течение нескольких дней увеличивается опасность кровотечения. В подобных случаях циметидин можно заменить, например, ранитидином или фамотидином.

#### *Вещества, снижающие эффект варфарина*

Название	Возможный механизм
<b>Сердечно-сосудистые лекарственные средства</b>	
<i>Холестерамин</i>	Снижение всасывания варфарина и влияние на энтерогепатическую рециркуляцию.



<i>Бозентан</i>	Индукция преобразования варфарина в CYP2C9/CYP3A4 в печени.
<b>Желудочно-кишечные лекарственные средства</b>	
<i>Апрепитант</i>	Индукция преобразования варфарина в CYP2C9.
<i>Месалазин</i>	Возможность снижения антикоагулянтного эффекта варфарина.
<i>Сукральфат</i>	Вероятность уменьшения абсорбции варфарина.
<b>Дерматологические препараты</b>	
<i>Гризеофульфин</i>	Снижение антикоагулянтного эффекта кумаринов.
<i>Ретиноиды</i>	Возможность снижения активности варфарина.
<b>Противоинфекционные средства</b>	
<i>Диклосациллин</i>	Усиление метаболизма варфарина.
<i>Рифампицин</i>	Усиление метаболизма варфарина. Необходимо избегать совместного применения данных препаратов.
Противовирусные средства ( <i>невирапин, ритонавир</i> )	Усиление метаболизма варфарина, опосредованного CYP2C9.
<i>Нафциллин</i>	Снижение антикоагулянтного эффекта варфарина.
<b>Средства от мышечных, суставных и костных болей</b>	
<i>Феназон</i>	Индукция метаболизма энзимов, снижение концентрации варфарина в плазме. Может потребоваться увеличение дозировки варфарина.
<i>Рофекоксиб</i>	Механизм взаимодействия неизвестен.
<b>Средства, воздействующие на центральную нервную систему</b>	
Барбитураты ( <i>например, фенобарбитал</i> )	Усиление метаболизма варфарина.
Противоэпилептические средства ( <i>карбамазепин, вальпроева кислота, примидон</i> )	Усиление метаболизма варфарина.
Антидепрессанты ( <i>тразодон, миансерин</i> )	В четырех случаях клинического использования было установлено, что взаимодействие тразодона и варфарина вызывало снижение протромбинового времени и МНО, но механизм данного взаимодействия неизвестен. Механизм

	взаимодействия варфарина и миансерина также неизвестен.
<i>Глутетимид</i>	Снижение антикоагулянтного эффекта варфарина вследствие усиления его метаболизма.
<i>Хлордиазепоксид</i>	Снижение антикоагулянтного эффекта варфарина.
<b>Цитостатики</b>	
<i>Аминоглутетимид</i>	Усиление метаболизма варфарина.
<i>Азатиоприн</i>	Снижение всасывания варфарина и повышение метаболизма варфарина.
<i>Меркаптопурин</i>	Снижение антикоагулянтного эффекта варфарина.
<i>Митотан</i>	Возможно снижение антикоагулянтного эффекта варфарина.
<b>Иммунодепрессанты</b>	
<i>Циклоспорин</i>	Варфарин повышает уровень циклоспорина или усиливает его эффект, оказывая влияние на метаболизм циклоспорина.
<b>Гиполипидемические средства</b>	
<i>Колестирамин</i>	Может снижать антикоагулянтный эффект варфарина вследствие уменьшения его абсорбции.
<b>Диуретики</b>	
<i>Спиронолактон, хлорталидон</i>	Приём диуретиков в случае выраженного гиповолемического действия может привести к увеличению концентрации факторов свёртываемости, что уменьшает действие антикоагулянтов.
<b>Средства народной медицины</b>	
Зверобой продырявленный ( <i>Hypericum perforatum</i> )	Усиливает метаболизм варфарина, осуществляемый СУР Р450-3А4 и -1А2 (метаболизм R- варфарина), а также осуществляемый СУР Р450-2С9 (метаболизм S- варфарина). Влияние индукции ферментов может сохраняться в течение 2 недель после окончания применения зверобоя продырявленного. В том случае, если пациент принимает препараты зверобоя продырявленного, следует измерить МНО и прекратить

	прием. Мониторирование МНО должно быть тщательным, т.к. его уровень может повыситься при отмене зверобоя продырявленного. После этого можно назначать варфарин.
Женьшень ( <i>Panax ginseng</i> )	Вероятна индукция преобразования варфарина в печени. Необходимо избегать совместного применения данных препаратов.
<b>Продукты питания</b>	
Продукты питания, содержащие витамин К. Больше всего витамина К содержится в зеленых овощах (например, зелень амаранта, кочанная капуста, авокадо, брокколи, брюссельская капуста, масло канولا, лист шайо, лук, кориандр (кинза), огуречная кожура, цикорий, плоды киви, салат-латук, мята, зеленая горчица, оливковое масло, петрушка, горох, фисташки, красные морские водоросли, весенний лук, соевые бобы, листья чая (но не чай-напиток), зелень репы, кресс-салат, шпинат), поэтому при лечении варфарином следует с осторожностью принимать в пищу данные продукты.	Ослабляют действие варфарина.
<b>Витамины</b>	
<i>Витамин С</i>	Снижение антикоагулянтного эффекта варфарина.
<i>Витамин К</i>	Варфарин блокирует синтез витамин К-зависимых факторов свертывания.

*Вещества, усиливающие эффект варфарина*

Название	Возможный механизм
<b>Препараты, влияющие на кровь и органы кроветворения</b>	
<i>Абциксимаб</i> <i>Тирофибан</i> <i>Эптифибатид</i> <i>Клопидогрел</i> <i>Гепарин</i>	Дополнительное воздействие на систему свертывания крови.
<b>Препараты, влияющие на желудочно-кишечный тракт и обмен веществ</b>	
<i>Циметидин</i>	Выраженное ингибирующее действие на систему цитохрома P450 (циметидин можно заменить ранитидином или фамотидином), приводящее к снижению метаболизма варфарина.
<i>Глибенкламид</i>	Усиление антикоагулянтного эффекта варфарина.
<i>Омепразол</i>	Усиление антикоагулянтного эффекта варфарина.
<b>Препараты, воздействующие на сердечно-сосудистую систему</b>	
<i>Амиодарон</i>	Снижение метаболизма варфарина после одной недели совместного приема. Данный эффект может сохраняться в течение одного-трех месяцев после отмены амиодарона.
<i>Этакриновая кислота</i>	Может усиливать эффект варфарина вследствие вытеснения варфарина из белковых связей.
Гиполипидемические средства <i>(флувастатин, симвастатин, розувастатин, гемфиброзил, безафибрат, клофибрат, ловастатин, фенофибрат)</i>	Конкуренция за метаболизм, опосредованный цитохромами P450 2C9 и 3A4.
<i>Пропафенон</i>	Снижение метаболизма варфарина.
<i>Хинидин</i>	Снижение синтеза факторов свертывания крови.
<i>Диазоксид</i>	Может замещать варфарин, билирубин или другую высокосвязанную с белком субстанцию из белковых связей.
<i>Дигоксин</i>	Усиление антикоагулянтного эффекта.

<i>Пропранолол</i>	Усиление антикоагулянтного эффекта.
<i>Тиклопидин</i>	Увеличение риска кровотечения. Необходимо мониторировать уровень МНО.
<i>Дипиридамола</i>	Повышение уровня варфарина или дипиридамола вследствие потенцирования эффектов. Повышение риска кровотечений (геморрагий).
<b>Дерматологические средства</b>	
<i>Миконазол</i> (в том числе в форме геля для полости рта)	Снижение собственного клиренса варфарина и повышение свободной фракции варфарина в плазме; снижение метаболизма варфарина, опосредованного цитохромами P450.
<b>Мочеполовая система и половые гормоны</b>	
Стероидные гормоны — анаболические и/или андрогенные ( <i>даназол, тестостерон</i> )	Снижение метаболизма варфарина и/или прямое действие на системы коагуляции и фибринолиза.
<b>Гормоны для системного применения</b>	
Средства, действующие на щитовидную железу	Усиление метаболизма витамин К-зависимых факторов свертывания.
<i>Глюкагон</i>	Усиление антикоагулянтного эффекта варфарина.
<b>Противоподагрические средства</b>	
<i>Аллопуринол</i>	Усиление антикоагулянтного эффекта варфарина.
<i>Сульфинпиразон</i>	Усиление антикоагулянтного эффекта вследствие снижения его метаболизма и ослабления связей с белками.
<b>Противоинфекционные средства</b>	
Пенициллины в больших дозах ( <i>клоксациллин, амоксициллин</i> )	Возможность повышения вероятности кровотечения, включая кровотечения из десен, носа, появление нетипичных кровоподтеков или темный стул.
Тетрациклины	Возможность усиления антикоагулянтного эффекта варфарина.
Сульфаниламиды ( <i>сульфаметизол, сульфафуразол,</i>	Возможность усиления антикоагулянтного эффекта варфарина.

<i>сульфафеназол)</i>	
Хинолоны ( <i>ципрофлоксацин, норфлоксацин, офлоксацин, гренафлоксацин, налидиксовая кислота</i> )	Снижение метаболизма варфарина.
Макролиды ( <i>азитромицин, кларитромицин, эритромицин, рокситромицин</i> )	Снижение метаболизма варфарина.
Противогрибковые средства ( <i>флуконазол, итраконазол, кетоконазол, метронидазол</i> )	Снижение метаболизма варфарина.
<i>Хлорамфеникол</i>	Снижение метаболизма варфарина, выраженное ингибирующее действие на систему цитохрома P450.
Цефалоспорины ( <i>цефамандол, цефалексин, цефменоксим, цефметазол, цефоперазон, цефуроксим</i> )	Усиление эффекта варфарина вследствие подавления синтеза витамин К-зависимых факторов свертывания крови и других механизмов.
<i>Сульфаметоксазол-триметоприм</i>	Снижение метаболизма варфарина и вытеснение варфарина из сайтов связывания с белками.
<b>Антигельминтные средства</b>	
<i>Левамизол</i>	Усиление антикоагулянтного эффекта варфарина.
<b>Противокашлевые средства центрального действия</b>	
<i>Кодеин</i>	Комбинация кодеина и парацетамола усиливает активность варфарина.
<b>Средства от мышечных, суставных и костных болей</b>	
<i>Ацетилсалициловая кислота</i>	Вытеснение варфарина из альбуминов плазмы, ограничение метаболизма варфарина.
НПВС — <i>азапропазон, индометацин, оксифенбутазон, пироксикам, сулиндак, толметин,</i>	Конкуренция за метаболизм, осуществляемый ферментами цитохрома P450 2C9.

<i>фепразон, целекоксиб и др. (за исключением ингибиторов циклооксигеназы-2)</i>	
<i>Лефлуноמיד</i>	Ограничение метаболизма варфарина, опосредованного CYP2C9.
<i>Парацетамол (ацетаминофен)</i> (особенно после 1 - 2 недель постоянного приема)	Ограничение метаболизма варфарина или влияние на образование факторов свертывания (данный эффект не проявляется при приеме менее 2 г парацетамола в день).
<i>Фенилбутазон</i>	Снижение метаболизма варфарина, вытеснение варфарина из сайтов связывания с белками. Данную комбинацию следует избегать.
Наркотические анальгетики ( <i>декстропропоксифен</i> )	Усиление антикоагулянтного эффекта варфарина.
<b>Препараты, воздействующие на центральную нервную систему</b>	
Противоэпилептические средства ( <i>фосфенитоин, фенитоин</i> )	Вытеснение варфарина из сайтов связывания с белками, повышение метаболизма варфарина.
<i>Трамадол</i>	Конкуренция за метаболизм, опосредованный цитохромом P450 3A4.
Антидепрессанты: селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) ( <i>флуоксетин, флувоксамин, пароксетин, сертралин</i> )	Ограничение метаболизма варфарина. Полагают, что СИОЗС ограничивают изофермент цитохрома P450 2C9 (CYP2C9). Он является ферментом, который метаболизирует наиболее сильнодействующий изомер S-варфарин. Кроме того, и СИОЗС, и варфарин прочно связываются с альбумином. При наличии обоих увеличивается возможность вытеснения одного из соединений из альбумина.
<i>Хлоралгидрат</i>	Механизм взаимодействия неизвестен.
<b>Цитостатики</b>	
<i>Фторурацил</i>	Снижение синтеза ферментов цитохрома P450 2C9, метаболизирующих варфарин.
<i>Капецитабин</i>	Снижение изоферментов CYP2C9.
<i>Иматиниб</i>	Конкурентное подавление изофермента CYP3A4 и подавление метаболизма варфарина, опосредованного

	СУР2С9 и СУР2D6.
<i>Ифосфамид</i>	Подавление СУР3А4.
<i>Тамоксифен</i>	Тамоксифен, ингибитор СУР2С9, может повышать концентрацию варфарина в сыворотке вследствие снижения его метаболизма.
<i>Метотрексат</i>	Усиление эффекта варфарина вследствие снижения синтеза проагулянтных факторов в печени.
<i>Тевафур</i>	Усиление антикоагулянтного эффекта варфарина.
<i>Трастузумаб</i>	Усиление антикоагулянтного эффекта варфарина.
<i>Флутамид</i>	Усиление антикоагулянтного эффекта варфарина.
<i>Циклофосфамид</i>	Вероятность изменения антикоагулянтного эффекта варфарина, т.к. циклофосфамид является противоопухолевым средством.
<b>Цитотоксические препараты</b>	
<i>Этопозид</i>	Возможно усиление антикоагулянтного эффекта кумаринов.
<b>Иммуномодуляторы</b>	
<i>Альфа- и бета-интерферон</i>	Увеличение антикоагулянтного эффекта и повышение концентрации варфарина в сыворотке вызывает необходимость снижения дозировки варфарина.
<b>Препараты для лечения зависимости</b>	
<i>Дисульфирам</i>	Снижение метаболизма варфарина.
<b>Диуретики</b>	
<i>Метолазон</i>	Усиление антикоагулянтного эффекта варфарина.
<i>Тиениловая кислота</i>	Усиление антикоагулянтного эффекта варфарина.
<b>Препараты для лечения бронхиальной астмы</b>	
<i>Зафирлукаст</i>	Повышение уровня или усиление эффекта зафирлукаста на фоне приема варфарина вследствие изменения метаболизма зафирлукаста.
<b>Сахаропонижающие средства</b>	



<i>Троглитазон</i>	Снижение уровня или ослабление эффекта варфарина вследствие изменения метаболизма варфарина.
<b>Вакцины</b>	
<i>Противогриппозная вакцина</i>	Возможность усиления антикоагулянтного эффекта варфарина.
<b>Противомаларийные средства</b>	
<i>Прогуанил</i>	Возможность усиления антикоагулянтного эффекта варфарина по данным отдельных сообщений.
<b>Продукты питания</b>	
Клюква	Клюква снижает метаболизм варфарина, опосредованный CYP2C9.
<i>Тонизирующие напитки, содержащие хинин</i>	Употребление большого количества тонизирующих напитков, содержащих хинин, может повлечь за собой необходимость снижения дозировки варфарина. Данное взаимодействие может быть объяснено снижением синтеза в печени проагулянтных факторов хинином.
Гинкго ( <i>Ginkgo biloba</i> ), чеснок ( <i>Allium sativum</i> ), дягиль лекарственный ( <i>Angelica sinensis</i> ), папайя ( <i>Carica papaya</i> ), шалфей ( <i>Salvia miltiorrhiza</i> )	Потенцирование антикоагулянтного/антитромбоцитарного эффекта может увеличить риск кровотечений.

*Вещества, снижающие или усиливающие эффект варфарина*

<b>Название</b>	<b>Возможный механизм</b>
<b>Препараты, воздействующие на сердечно-сосудистую систему</b>	
<i>Дизопирамид</i>	Может ослабить или усилить антикоагулянтный эффект варфарина.
<b>Биологически активные добавки</b>	
<i>Коэнзим-Q10</i>	Коэнзим-Q10 может усиливать или подавлять эффект варфарина из-за однородной химической структуры между коэнзимом-Q10 и витамином К.
<b>Прочие вещества</b>	
<i>Алкоголь (этанол)</i>	Ингибирование или индукция метаболизма варфарина.

Варфарин может усиливать действие пероральных гипогликемических средств — производных сульфонилмочевины.

В случае сочетанного применения варфарина с указанными выше препаратами, необходимо проводить контроль (МНО) в начале и в конце лечения, и, по возможности, через 2-3 недели от начала терапии.

### **Особые указания**

Обязательным условием терапии варфарином является строгое соблюдение пациентом приема назначенной дозы препарата.

Пациенты, страдающие алкоголизмом, а также пациенты с деменцией, могут быть неспособны соблюдать предписанный режим приема варфарина.

Такие состояния, как лихорадка, гипертиреоз, декомпенсированная сердечная недостаточность, алкоголизм с сопутствующими поражениями печени, могут усиливать действие варфарина. При гипотиреозе эффект варфарина может быть снижен. В случае почечной недостаточности или нефротического синдрома повышается уровень свободной фракции варфарина в плазме крови, которая в зависимости от сопутствующих заболеваний может приводить как усилению, так и к снижению эффекта. В случае умеренной печеночной недостаточности эффект варфарина усиливается.

Во всех вышеперечисленных состояниях должно проводиться тщательное мониторирование уровня МНО.

Пациентам, получающим варфарин, в качестве обезболивающих препаратов рекомендуется назначать парацетамол, трамадол или опиаты.

Пациенты с мутацией гена, кодирующего фермент CYP2C9, имеют более длительный период полувыведения варфарина. Этим пациентам требуются более низкие дозы препарата, т.к. при приеме обычных терапевтических доз повышается риск кровотечений. Не следует принимать варфарин пациентам с редкой наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы, синдромом глюкозо-галактозной мальабсорбции в связи с наличием в составе препарата лактозы (в качестве вспомогательного вещества).

В случае необходимости наступления быстрого антитромботического эффекта, рекомендуется начинать лечение с введения гепарина; затем в течение 5-7 дней следует проводить комбинированную терапию гепарином и варфарином до тех пор, пока целевой уровень МНО не будет сохраняться в течение 2 дней (см. раздел «Способ применения и дозы»).

У пациентов с недостаточностью протеина С существует риск возникновения некроза кожи в начале терапии варфарином. Такая терапия должна начинаться без ударной дозы варфарина, даже при применении гепарина. Пациенты с недостаточностью протеина S также могут подвергаться данному риску, и в данных обстоятельствах рекомендуется более медленное начало терапии варфарином.

В случае индивидуальной резистентности к варфарину (встречается весьма редко) для достижения терапевтического эффекта необходимо от 5 до 20 ударных доз варфарина. Если прием варфарина у таких пациентов неэффективен, следует установить и другие возможные причины, как то: одновременный прием варфарина с другими лекарственными средствами (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными веществами»), неадекватный пищевой рацион, лабораторные ошибки.

Лечение пациентов пожилого возраста должно проводиться с особыми предосторожностями, т.к. синтез факторов свертывания и печеночный метаболизм у таких пациентов снижается, вследствие чего может наступить чрезмерный эффект от действия варфарина.

Рекомендуется соблюдать осторожность у пациентов с нарушением почечной функции, вследствие чего должен чаще мониторироваться уровень МНО у пациентов с риском гиперкоагуляции, например, при тяжелой артериальной гипертензии или заболеваниях почек (см. раздел «Способ применения и дозы»).

#### **Форма выпуска**

По 50 или 100 таблеток в пластиковом флаконе, укупоренном навинчивающейся крышкой, под которой вмонтирована прокладка с кольцом для отрыва, обеспечивающая контроль первого вскрытия. По 1 флакону вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

#### **ИЛИ**

По 50 или 100 таблеток в пластиковом флаконе, укупоренном навинчивающейся крышкой, под которой вмонтирована прокладка с кольцом для отрыва, обеспечивающая контроль первого вскрытия. Часть этикетки прикреплена к флакону специальной липкой лентой, которая позволяет приподнимать этикетку. Инструкция по применению сделана в виде складывающегося листка, помещенного под подвижную часть этикетки, край инструкции фиксирован к флакону.

#### **Срок годности**

5 лет.

Не использовать по истечении срока годности.

#### **Условия хранения**

При температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

#### **Условия отпуска из аптек**

По рецепту.

#### **Компания-владелец РУ**

Такеда Фарма А/С, Дания

Дюбендаль Алле 10,

2630 Тааструп, Дания  
Takeda Pharma A/S, Denmark  
Dybendal Alle 10,  
2630 Taastrup, Denmark

**Производитель**

Такеда Фарма Сп. з о.о., Польша  
12, ул. Ксенства Ловицкого,  
99-420 Лышковице, Польша  
Takeda Pharma Sp. z o.o., Poland  
12 Ksiestwa Lowickiego St.,  
99-420 Lyszkowice, Poland

**Претензии потребителей направлять по адресу:**

**ООО «Такеда Фармасьютикалс»**

119048 Москва, ул. Усачева, д. 2, стр. 1  
Телефон: (495) 933 55 11; факс: (495) 502 16 25  
Электронная почта: [russia@takeda.com](mailto:russia@takeda.com)  
Адрес в интернете: <http://www.takeda.com.ru>