Инструкция по применению
Варфарин-Канон Таблетки 2,5 мг 50 шт

Характеристики

Форма выпуска: Таблетки
Страна: Россия
Производитель: КАНОНФАРМА ПРОДАКШН
Порядок отпуска: по рецепту
Действующее вещество: Варфарин
Количество в упаковке: 1



Описание

Таблетки круглые двояковыпуклые с крестообразной риской, белого или белого с желтоватым оттенком цвета.

Действующее вещество

Варфарин

Состав

1 таблетка содержит действующее вещество: варфарин натрия 2,50 мг; вспомогательные вещества: кальция гидрофосфата дигидрат 65,50 мг, коповидон 6,00 мг, кремния диоксид коллоидный 1,00 мг, кроскармеллоза натрия 4,00 мг, магния стеарат 1,00 мг, целлюлоза микрокристаллическая 60,00 мг.

Форма выпуска

Таблетки

Фармакокинетика

После приема внутрь варфарин полностью абсорбируется в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ). Связь с белками плазмы крови - 97-99%. Терапевтическая концентрация в плазме - 1-5 мкг/мл (0.003-0.015 ммоль/л). Находится в виде рацемического соединения, при этом в организме человека L-изомер обладает большей активностью, чем правовращающий. Проникает через плаценту, но не секретируется с грудным молоком. Препарат метаболизируется в печени с образованием неактивных и слабоактивных метаболитов, которые реабсорбируются из желчи, при этом L-изомер метаболизируется быстрее. Период полувыведения рацемического варфарина - 40 ч. Выводится почками.

Показания

Лечение и профилактика тромбоза и тромбоэмболии сосудов: острый венозный тромбоз и тромбоэмболия легочной артерии; послеоперационный тромбоз; повторный инфаркт миокарда; в качестве дополнительного лекарственного средства (ЛС) при проведении хирургического или тромболитического лечения тромбоза, а также при электрической кардиоверсии мерцательной аритмии; рецидивирующий венозный тромбоз; повторная тромбоэмболия легочной артерии; протезирование клапанов сердца и сосудов (возможна комбинация с ацетилсалициловой кислотой (АСК); тромбоз периферических, коронарных и мозговых артерий; вторичная профилактика тромбоза и тромбоэмболии после инфаркта миокарда и при мерцании предсердий.

Способ применения и дозы

Внутрь, 1 раз в сутки в один прием, желательно в одно и то же время суток. 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 состояния больного. 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, дилятационной 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 осложненно 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: Действия: от 1 до 1,3 Повторить ударную дозу; от 1,4 до 1,9 50% от ударной дозы; от 2,0 до 3,0 50% от ударной дозы; от 3,1 до 3,5 25% от ударной дозы; >3,5 Прекратить введение препарата до достижения МНО <3,5, затем возобновить лечение дозой, составляющей 50% от предыдущей дозы. III. Поддержание, если значение МНО: Действия (недельная доза): От 1 до 1,3 Повысить дозу на 20%; От 1,4 до 1,9 Повысить дозу на 10%; от 2,0 до 3,0 Без изменений; от 3,1 до 3,5 Снизить дозу на 10%; >3,5 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 находится 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 постоперационная антикоагулянтная терапия проводится как указано ниже (если необходима срочная отмена перорального антикоагулянтного эффекта - см. раздел «Передозировка»). 1. Определить МНО за неделю до назначенной операции. 2. 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 > 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 3. Определить МНО вечером перед операцией и ввести 0,5 - 1,0 мг витамина К1 перорально или внутривенно, если МНО> 1,8. 4. Принять во внимание необходимость инфузии нефракционированного гепарина или профилактического введения низкомолекулярного гепарина в день операции. 5. Продолжить подкожное введение низкомолекулярного гепарина в течение 5-7 дней после операции с сопутствующим восстановленным приемом варфарина. 6. 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.

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 С 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 двенадцатиперстной кишки, с тяжелыми ранами (включая операционные), бактериальным эндокардитом, злокачественной гипертензией, геморрагическим инсультом, внутричерепным кровоизлиянием. Применение в период беременности и грудного вскармливания Беременность Варфарин быстро проникает через плаценту, оказывает тератогенное действие па 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 I-om 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. Период грудного вскармливания. 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.

Побочные действия

Побочные реакции 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 (>1/10), часто (>1/100 до <1/10), нечасто (> 1/1000 до <1/100), редко (>1/10 000 до <1/1000), очень редко (<1/10 000). Нарушения со стороны крови и лимфатической системы Очень часто: кровоточивость

(в различных органах). Часто: повышенная чувствительность к варфарину после длительного применения. Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта Часто: рвота, тошнота, диарея. Очень редко: мелена. Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей Редко: васкулит, некроз кожи, алопеция, сыпь, крапивница, зуд. Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы Редко: синдром фиолетового пальца. Очень редко: холестериновая эмболия. Нарушения со стороны иммунной системы Часто: гиперчувствительность. Нарушения с со стороны печени 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, ретроперитониальные), 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, субконьюнктивальное кровотечение, кровотечение из прямой кишки и других отделов ЖКГ, 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. 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 - Прекратить прием варфарина и назначать витамин К в дозах планируется операция 2-4 мг перорально (за 24 часа до планируемой операции) > 20,0 или Назначить витамин К в дозах 10 мг путем медленной сильное внутривенной инфузии. Переливание концентратов факторов кровотечение протромбинового комплекса или свежезамороженной плазмы, или цельной крови. После проведения лечения необходимо длительное наблюдение за пациентом, учитывая то, что период полувыведения варфарина составляет 20-60 часов.

Взаимодействие с другими препаратами

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, клопид огрел, тиклопидин, дипиридамол, большинство нестероидных противовоспалительных средств (за исключением ингибиторов циклооксигеиазы-2), антибиотики группы пенициллина в больших дозах. Также следует избегать сочетанного применения варфарина с препаратами, обладающими выраженным ингибирующим действием на

систему цитохрома Р450, например, циметидином и хлорамфениколом, при приёме которых в течение несколько дней увеличивается опасность кровотечения. В подобных случаях циметидин можно заменить, например, ранитидином или фамотидином. Вещества, снижающие эффект варфарина: Название Возможный механизм Сердечно-сосудистые лекарственные средства Холестирамин Снижение всасывания варфарина и влияние на энтерогепатическую рециркуляцию. Бозентан Индукция преобразования варфарина в CYP2C9/CYP3A4 в печени. Желудочно-кишечные лекарственные средства Апрепитант Индукция преобразования варфарина в CYP2C9. Месалазин Возможность снижения антикоагулянтного эффекта варфарина. Сукралъфат Вероятность уменьшения абсорбции варфарина. Дерматологические препараты Гризеофульфин Снижение антикоагулянтного эффекта кумаринов. Ретиноиды Возможность снижения активности варфарина. Противоинфекционные средства Диклоксациллин Усиление метаболизма варфарина. Рифампицин Усиление метаболизма варфарина. Необходимо избегать совместного применения данных препаратов. Противовирусные средства (невирапин, ритонавир) Усиление метаболизма варфарина, опосредованного CYP2C9. Нафциллин Снижение антикоагулянтного эффекта варфарина. Средства от мышечных, суставных и костных болей Сульфаниламиды (сулъфаметизол, сулъфафуразол, сулъфафеназол) Возможность усиления антикоагулянтного эффекта варфарина. Хинолоны (ципрофлоксацин, норфлоксацин, офлоксацин, грепафлоксацин, налидиксовая кислота) Снижение метаболизма варфарина. Макролиды (азитромицин, кларитромицин, эритромицин, рокситромицин) Снижение метаболизма варфарина. Противогрибковые средства (флуконазол, итраконазол, кетоконазол, метронидазол) Снижение метаболизма варфарина. Хлорамфеникол Снижение метаболизма варфарина, выраженное ингибирующее действие на систему цитохрома Р450. Цефалоспорины (цефамандол, цефалексин, цефменоксим, цефметазол, цефоперазон, цефуроксим) Усиление эффекта варфарина вследствие подавления синтеза витамин К-зависимых факторов свертывания крови и других механизмов. Сулъфаметоксазол-триметоприм Антигельминтные средства Снижение метаболизма варфарина и вытеснение варфарина из сайтов связывания с белками. Левамизол Усиление антикоагулянтного эффекта варфарина. Противокашлевые средства центрального действия Кодеин Комбинация кодеина и парацетамола усиливает активность варфарина. от мышечных, суставных и костных болей Ацетилсалициловая кислота Вытеснение варфарина из альбуминов плазмы, ограничение метаболизма варфарина. Феназон Индукция метаболизма энзимов, снижение концентрации варфарина в плазме. Может потребоваться увеличение дозировки варфарина. НПВС - азапропазон, индометацин, оксифен- бутазон, пироксикам, сулиндак, толметин, фепразон, целекоксиб и др. Конкуренция за метаболизм, осуществляемый ферментами цитохрома Р450 2С9. Лефлуномид Ограничение метаболизма варфарина,

опосредованного CYP2C9. Парацетамол (ацетаминофен) (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). Фенилбутазон Снижение метаболизма варфарина, вытеснение варфарина из сайтов связывания с белками. Данную комбинацию следует избегать. Наркотические анальгетики (д екстропропоксифен) Усиление антикоагулянтного эффекта варфарина. Препараты, воздействующие на центральную нервную систему Противоэпилептические средства (фосфенитоин, фенитоин) Вытеснение варфарина из сайтов связывания с белками, повышение метаболизма варфарина. Трамадол Конкуренция за метаболизм, опосредованный цитохромом P450 3A4. Антидепрессанты: селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) (флуоксетин, флуеоксамин, пароксетин, сертралин) Ограничение метаболизма варфарина. Полагают, что СИОЗС ограничивают изофермент цитохрома P450 2C9 (CYP2C9). Он является ферментом, который метаб о лизирует 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. Хлоралгидрат Механизм взаимодействия неизвестен. Цитостатики Рофекоксиб Механизм взаимодействия неизвестен. Средства, воздействующие на центральную нервную систему Барбитураты (например, фенобарбитал) Усиление метаболизма варфарина. Противоэпилептические средства (карбамазепин, вальпроевая кислота, примидон) Усиление метаболизма варфарина. Антидепрессанты (тразодон, миансерин) В четырех случаях клинического использования было установлено, что взаимодействие тразодона и варфарина вызывало снижение протромбинового времени и МНО, но механизм данного взаимодействия неизвестен. Глутетимид Снижение антикоагулянтного эффекта варфарина вследствие усиления его метаболизма. Хлордиазепоксид Снижение антикоагулянтного эффекта варфарина. Цитостатики Аминоглютетимид Усиление метаболизма варфарина. Азатиоприн Снижение всасывания варфарина и повышение метаболизма варфарина. Меркаптопурин. Снижение антикоагулянтного эффекта варфарина. Митотан Возможно снижение антикоагулянтного эффекта варфарина. Иммун одепрессанты Циклоспорин Варфарин повышает уровень циклоспорина или усиливает его эффект, оказывая влияние на метаболизм циклоспорина. Гиполипидемические средства Колестирамин Может снижать антикоагулянтный эффект варфарина вследствие уменьшения его абсорбции. Диуретики Спиронолактон, хлорталидон Приём диуретиков в случае выраженного гиповолемического действия может привести к увеличению концентрации факторов свёртываемости, что уменьшает действие антикоагулянтов. Средства народной медицины Зверобой продырявленный (Hypericum perforatum) Усиливает метаболизм варфарина, осуществляемый CYP P450-3A4 и -1A2 (метаболизм R- варфарина), а

также осуществляемый CYP P450-2C9 (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 (Panax ginseng) Вероятна индукция преобразования варфарина в печени. Необходимо избегать совместного применения данных препаратов. Продукты питания Продукты питания, содержащие витамин К. Больше всего витамина К содержится в зеленых овощах (например, зелень амаранта, кочанная капуста, авокадо, брокколи, брюссельская капуста, масло канола, 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. Витамины Витамин С Снижение антикоагулянтного эффекта варфарина. Витамин К Варфарин блокирует синтез витамин К-зависимых факторов свертывания. Вещества, усиливающие эффект варфарина Название Возможный механизм Препараты, влияющие на кровь и органы кроветворения Абциксимаб Тирофибан Эптифибатид Дополнительное воздействие на систему свертывания крови. Фторурацш Снижение синтеза ферментов цитохрома P450 2C9, метаболизирующих варфарин. Капецитабин Снижение изоферментов CYP2C9. Иматиниб Конкурентное подавление изофермента CYP3A4 и подавление метаболизма варфарина, опосредованного CYP2C9 и CYP2D6. Ифосфамид Подавление CYP3A4. Тамоксифен Тамоксифен, ингибитор CYP2C9, может повышать концентрацию варфарина в сыворотке вследствие снижения его метаболизма. Метотрексат Усиление эффекта варфарина вследствие снижения синтеза проагулянтных факторов в печени. Тегафур Усиление антикоагулянтного эффекта варфарина. Трастузумаб Усиление антикоагулянтного эффекта варфарина. Флутамид Усиление антикоагулянтного эффекта варфарина. Циклофосфамид Вероятность изменения антикоагулятного эффекта варфарина, т.к. циклофосфамид является противоопухолевым средством. Цитотоксические препараты Этопозид Возможно усиление антикоагулянтного эффекта кумаринов. Иммуномодуляторы Альфа- и бета-интерферон Увеличение антикоагулянтного эффекта и повышение концентрации варфарина в сыворотке вызывает необходимость снижения дозировки варфарина. Препараты для лечения зависимости Диуретики Метолазон Усиление антикоагулянтного эффекта варфарина. Тиениловая кислота Усиление антикоагулянтного эффекта варфарина. Препараты для лечения бронхиальной астмы Зафирлукаст Повышение уровня или усиление эффекта зафирлукаста на фоне приема

варфарина вследствие изменения метаболизма зафирлукаста. Сахаропонижающие средства Троглитазон Снижение уровня или ослабление эффекта варфарина вследствие изменения метаболизма варфарина. Вакцины Противогриппозная вакцина Возможность усиления антикоагулянтного эффекта варфарина. Противомалярийные средства Прогуанил Возможность усиления антикоагулянтного эффекта варфарина по данным отдельных сообщений. Продукты питания Клюква Клюква снижает метаболизм варфарина, опосредованный CYP2C9. Тонизирующие напитки, содержащие хинин У потребление 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 (Ginkgo biloba), чеснок (Allium sativum), дягиль лекарственный (Angelica sinensis), папайя (Carica papaya), шалфей (Salvia miltiorrhiza) Потенцирование антикоагулянтного/ антитромбоцитарного эффекта может увеличить риск кровотечений. Вещества, снижающие или усиливающие эффект варфарина Название Возможный механизм Препараты, воздействующие на сердечно-сосудистую систему Цизопирамид Может ослабить или усилить антикоагулянтный эффекта варфарина. Биологически активные добавки Коэнзим-QlO Коэнзим-QlO может усиливать или подавлять эффект варфарина из-за однородной химической структуры между коэнзимом-QlO и витамином К. Прочие вещества Алкоголь (этанол) 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. Дисулъфирам Снижение метаболизма варфарина. Клопидогрел Гепарин Препараты, влияющие на желудочно-кишечный тракт и обмен веществ Циметидин Выраженное ингибирующее действие на систему цитохрома Р450 (циметидин можно заменить ранитидином или фамотидином), приводящее к снижению метаболизма варфарина. Глибенкламид Усиление антикоагулянтного эффекта варфарина. Омепразол Усиление антикоагулянтного эффекта варфарина. Препараты, воздействующие на сердечно-сосудистую систему Амиодарон Снижение метаболизма варфарина после одной недели совместного приема. Данный эффект может сохраняться в течение одного-трех месяцев после отмены амиодарона. Этакриновая кислота Может усиливать эффект варфарина вследствие вытеснения варфарина из белковых связей. Гиполипидемические средства (флувастатин, сшвастатин, розувастатин, гемфиброзил, безафибрат, клофибрат, ловастатин, фенофибрат) Конкуренция за метаболизм, опосредованный цитохромами Р450 2С9 и 3А4. Пропафенон Снижение метаболизма варфарина. Хинидин Снижение синтеза факторов свертывания крови. Диазоксид Может замещать варфарин, билирубин или другую высокосвязанную с

белком субстанцию из белковых связей. Дигоксин Усиление антикоагулянтного эффекта. Пропранолол Усиление антикоагулянтного эффекта. Тиклопидин Увеличение риска кровотечения. Необходимо мониторировать уровень МНО. Дипиридамол Повышение уровня варфарина или дипиридамола вследствие потенцирования эффектов. Повышение риска кровотечений (геморрагий). Дерматологические средства Миконазол (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 Р450. Мочеполовая система и половые гормоны Стероидные гормоны - анаболические и /или андрогенные (даназол, тестостерон) Снижение метаболизма варфарина и/или прямое действие на системы коагуляции и фибринолиза. Гормоны для системного применения Средства, действующие на щитовидную железу Усиление метаболизма витамин К-зависимых факторов свертывания. Глюкагон Усиление антикоагулянтного эффекта варфарина. Пптивоподагрические средства Аллопуринол Усиление антикоагулянтного эффекта варфарина. Сулъфинпиразон Усиление антикоагулянтного эффекта вследствие снижения его метаболизма и ослабления связей с белками. Противоинфекционные средства Пенициллины в больших дозах (клоксациллин, амоксщиллин) Возможность повышения вероятности кровотечения, включая кровотечения из десен, носа, появление нетипичных кровоподтеков или темный стул. Тетрациклины Возможность усиления антикоагулянтного эффекта варфарина.

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 ши 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. В случае необходимости наступления быстрого антитромбического 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»).

Условия хранения

от 2# до 25#