

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ВАРФАЛАН®

Торговое наименование: ВАРФАЛАН®

Международное непатентованное наименование: Варфарин

Лекарственная форма: таблетки

Состав:

1 таблетка содержит

действующее вещество:

варфарина натрия клатрат 2,73 мг в пересчете на варфарин натрия 2,5 мг

вспомогательные вещества:

лактоза, крахмал прежелатинизированный, натрия лаурилсульфат, карбоксиметилкрахмал натрия, кремния диоксид коллоидный, магния стеарат.

Описание

Таблетки круглой формы с двояковыпуклой поверхностью, от белого до почти белого цвета, гладкие с обеих сторон.

Фармакотерапевтическая группа

Антитромбическое средство, антагонисты витамина К.

Код АТХ: B01AA03

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Варфарин – антикоагулянт непрямого действия. Подавляет в печени синтез витамин К–зависимых факторов свертывания крови (II, VII, IX и X) и белков C и S в печени. Оптимальное антикоагулянтное действие наблюдается на 3–5 день от начала применения и прекращается через 3–5 дней после приема последней дозы.

После прекращения приема варфарина восстановление активности витамин К–зависимых факторов свертывания крови происходит в течение 4–5 дней.

Варфарин не оказывает прямого влияния на сформировавшийся тромб и не устраняет ишемическое повреждение тканей.

Фармакокинетика

Варфарин представляет собой рацемическую смесь R- и S- энантиомеров. У человека S-энантиомер (левовращающий изомер) обладает в 2–5 раз более высокой антикоагулянтной активностью, чем

R-энантиомер (правовращающий изомер), но в большинстве случаев имеет более быстрый клиренс.

Абсорбция

После приема внутрь варфарин практически полностью абсорбируется в желудочно-кишечном тракте. Одновременный прием пищи замедляет абсорбцию, но не уменьшает ее количественно. Максимальная концентрация обычно достигается в течение первых 4 часов после приема.

Распределение

Связывание с белками плазмы крови составляет 97–99%. Варфарин имеет относительно небольшой кажущийся объем распределения (около 0,14 л/кг). После быстрого внутривенного введения или приема внутрь водного раствора длительность фазы распределения составляет от 6 до 12 часов. Расчетные объемы распределения R-варфарина, S-варфарина и рацемата одинаковы.

Варфарин распределяется в печени, легких, селезенке и почках, проникает через плаценту. Концентрации варфарина в плазме крови плода приближаются к таковым в крови матери. Варфарин в небольшом количестве проникает в грудное молоко.

Биотрансформация

Варфарин натрия стереоселективно метаболизируется в печени микросомальными ферментами (изоферментами цитохрома P450) с образованием неактивных гидроксильированных метаболитов (преобладающий путь метаболизма), а также редуктазами с образованием восстановленных метаболитов (варфариновых спиртов), обладающих минимальным антикоагулянтным действием. В метаболизме варфарина участвуют различные изоферменты цитохрома P450, включая CYP2C9, CYP2C19, CYP2C8, CYP1A2 и CYP3A4. CYP2C9, вероятно, является основным цитохромом P450, определяющим антикоагулянтную активность варфарина *in vivo*.

R-варфарин метаболизируется преимущественно изоферментами CYP1A2 и CYP3A4. S-энантиомер варфарина метаболизируется преимущественно изоферментом CYP2C9 с образованием 7-гидроксиварфарина. Пациенты с полиморфизмом фермента CYP2C9, включая аллели CYP2C9*2 и CYP2C9*3, могут иметь повышенную чувствительность к варфарину и повышенный риск развития кровотечений.

Элиминация

Терминальный период полувыведения ($T_{1/2}$) варфарина после приема однократной дозы составляет примерно одну неделю. При этом эффективный $T_{1/2}$ варфарина составляет от 20 до 60 часов (в среднем ~ 40 часов). Клиренс R-варфарина обычно вдвое меньше, чем клиренс S-варфарина. Так как объемы распределения R- и S-варфарина одинаковы, $T_{1/2}$ R-варфарина больше, чем $T_{1/2}$ S-варфарина. Период полувыведения R-варфарина составляет от 37 до 89 часов; для S-варфарина $T_{1/2}$ составляет от 21 до 43 часов.

Варфарин выводится из организма с мочой в виде неактивных метаболитов, в меньшей степени с желчью. Исследования с радиоактивной меткой показали, что до 92% от принятой внутрь дозы препарата обнаруживается в моче. Очень малое количество препарата выводится в неизменном виде.

Особые группы пациентов

Почечная недостаточность

Считается, что почечный клиренс в незначительной степени влияет на антикоагулянтное действие варфарина.

Печеночная недостаточность

При нарушении функции печени возможно усиление антикоагулянтного действия варфарина в связи с нарушением синтеза факторов свертывания крови и снижением метаболизма варфарина.

Лица пожилого возраста

Клиренс рацемического варфарина с увеличением возраста может оставаться неизменным или уменьшаться. Ограниченная информация позволяет предположить, что клиренс S-варфарина у пожилых пациентов не отличается от такового у молодых людей. Однако у пожилых пациентов возможно небольшое уменьшение клиренса R-варфарина по сравнению с молодыми пациентами. Таким образом, по мере увеличения возраста пациента для достижения терапевтического антикоагулянтного действия обычно требуется снижение дозы варфарина.

Показания к применению

Лекарственный препарат ВАРФАЛАН® применяется для лечения взрослых и детей в возрасте от 3 лет.

- 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 преходящих ишемических атак и инсультов.
- Профилактика послеоперационных тромбозов.

Противопоказания

- Гиперчувствительность к варфарину или любому из вспомогательных веществ препарата.
- Острое кровотечение.
- Беременность (первый и третий триместр).

- Тяжелые заболевания печени или почек.
- Острый синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС–синдром).
- Дефицит белков C и S (редкое врожденное заболевание с риском тромбообразования).
- 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 при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

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.

Применение варфарина во время беременности может вызывать врожденные пороки развития и привести к смерти плода.

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 первом триместре и третьем триместре беременности. Применение варфарина не рекомендуется в оставшиеся сроки беременности, кроме случаев крайней необходимости.

Женщины репродуктивного возраста должны использовать метод эффективной контрацепции в период применения варфарина.

Лактация

Варфарин выводится с грудным молоком, но при приеме терапевтических доз варфарина не ожидается влияния на вскармливаемого ребенка. Варфарин может применяться в период грудного вскармливания в случае, если польза для матери превышает ожидаемый риск для ребенка.

Фертильность

Данные о влиянии варфарина на фертильность отсутствуют.

Способ применения и дозы

Препарат ВАРФАЛАН® назначается внутрь 1 раз в сутки, 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 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–ый 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:

Дети младше 6 лет

Безопасность и эффективность у детей до 3 лет на данный момент не установлены.

Дети и подростки от 6 до 18 лет

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 прием 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	Действия (недельная доза): Повысить дозу на 20 %; Повысить дозу на 10%;
от 2,0 до 3,0 от 3,1 до 3,5 >3,5	Без изменений; Снизить дозу на 10%; Прекратить прием препарата до достижения МНО<3,5, затем возобновить лечение дозой на 20% меньшей, чем предыдущая.

Особые группы пациентов

Лица пожилого возраста

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 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.

Определить МНО вечером перед операцией и ввести 0,5–1,0 мг витамина K1 перорально или внутривенно, если МНО $> 1,8$.

Принять во внимание необходимость инфузии нефракционированного гепарина или профилактического введения низкомолекулярного гепарина в день операции.

Продолжить подкожное введение низкомолекулярного гепарина в течение 5–7 дней после операции с сопутствующим восстановленным приемом варфарина.

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

Побочное действие

Нежелательные 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 ($\geq 1/100$, но $< 1/10$);

нечасто ($\geq 1/1\,000$, но $< 1/100$);

редко ($\geq 1/10\,000$, но $< 1/1\,000$);

очень редко ($< 1/10\,000$);

частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Очень часто: кровоточивость (в различных органах).

Нарушения со стороны иммунной системы

Часто: гиперчувствительность, особенно после длительного применения.

Нарушения со стороны сосудов

Редко: синдром фиолетового пальца, васкулит.

Очень редко: холестериновая эмболия.

Часто: рвота, тошнота, диарея.

Очень редко: мелена.

Нарушения со стороны желудочно–кишечного тракта

Часто: рвота, тошнота, диарея.

Очень редко: мелена.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Редко: повышение активности «печеночных» ферментов, желтуха

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Редко: некроз кожи, алопеция, сыпь, крапивница, зуд, экзема, ладонно-подошвенный синдром.

Частота неизвестна: кальцифилаксия

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

Редко: нефрит, уrolитиаз.

Частота неизвестна: нефропатия, ассоциированная с приемом антикоагулянтов.

Описание отдельных нежелательных реакций

Кровотечения

За год кровотечения наблюдаются примерно в 8% случаев среди пациентов, получающих варфарин. Из них 1% 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 показателя. Если кровотечение началось при МНО, находящемся в пределах целевого показателя, 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, приводящих 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 содержание 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 активности «печеночных» ферментов; 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.

Дети

Ожидается, что частота, вид и тяжесть нежелательных реакций у детей и взрослых, будет одинаковы.

Передозировка

Показатель эффективности лечения находится на границе развития кровотечений, поэтому при передозировке могут возникнуть как незначительные кровотечения, например, микрогематурия, кровоточивость десен и т.п., так и тяжелые кровотечения.

В легких случаях достаточно снизить дозу препарата или прекратить лечение на короткий срок. В течение первого часа после передозировки может быть эффективным прием активированного угля

внутри.

При незначительных кровотечениях достаточно прекратить прием препарата до достижения целевого значения МНО. Если антикоагулянтная терапия может быть приостановлена, показано внутривенное введение препаратов витамина К.

В случае развития тяжелого кровотечения показано внутривенное введение концентрата факторов свертывания крови (протромбинового комплекса) 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 2 недель.

Схемы лечения при передозировке

В случае незначительного кровотечения	
Значения МНО	Рекомендации
<5,0	Пропустить следующую дозу варфарина и продолжать прием более низких доз при достижении терапевтического показателя МНО.
5,0–9,0	Пропустить 1–2 дозы варфарина и продолжать прием более низких доз при достижении терапевтического показателя МНО. <i>Либо:</i> Пропустить 1 дозу варфарина и назначить витамин К в дозах 1,0–2,5 мг перорально.
>9,0	Прекратить прием варфарина, назначить витамин К в дозах 3,0–5,0 мг перорально
Показана отмена препарата	
Значения 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 средствами

Варфарин имеет узкий терапевтический диапазон (индекс). Одновременное применение варфарина с любыми лекарственными препаратами следует осуществлять с осторожностью. Не рекомендуется начинать или прекращать прием других лекарственных препаратов (включая препараты

безрецептурного отпуска), а также изменять дозы принимаемых лекарственных препаратов без консультации с лечащим врачом.

При одновременном назначении других лекарственных препаратов необходимо принимать во внимание, что их применение может привести к изменению выраженности антикоагулянтного эффекта варфарина. Перед назначением любого лекарственного препарата следует внимательно изучить инструкцию по его применению на предмет рекомендаций по коррекции дозы варфарина и необходимости более тщательного мониторинга его антикоагулянтной активности. Если в инструкции по применению лекарственного препарата информация о взаимодействии с варфарином отсутствует, следует учитывать возможность такого взаимодействия.

После назначения любого нового лекарственного средства следует осуществлять более тщательный мониторинг МНО, если есть хотя бы минимальное подозрение на возможность взаимодействия этого препарата с варфарином.

Фармакодинамические взаимодействия

Одновременное назначение лекарственных препаратов, применяемых для лечения или профилактики артериальных и венозных тромбозов, а также других лекарственных препаратов, влияющих на свертываемость крови, может усиливать фармакологическое действие варфарина и увеличивает риск кровотечений.

Пациентам, получающим варфарин, противопоказано применение фибринолитических препаратов (таких как стрептокиназа и алтеплаза).

В связи с повышенным риском развития тяжелых кровотечений следует избегать одновременного применения варфарина с клопидогрелом, прасугрелом, тиклопидином, нестероидными противовоспалительными препаратами (включая ацетилсалициловую кислоту и селективные ингибиторы циклооксигеназы–2 (ЦОГ–2)), сульфинпиразоном, прямыми ингибиторами тромбина (бивалирудин, дабигатран), дипиридамолом, нефракционированным гепарином, низкомолекулярными гепаринами, фондапаринуксом, ривароксабаном, апиксабаном, блокаторами гликопротеиновых P₂Y₁₂ рецепторов (эптифибатид, тирофибан, абциксимаб), простациклином, селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (СИОЗС) или норадреналина (СИОЗН), антибиотиками группы пенициллина (при их применении в высоких дозах), а также любыми другими лекарственными препаратами, снижающими свертываемость крови или снижающими агрегацию тромбоцитов. Если одновременное применение указанных препаратов является абсолютно необходимым, следует соблюдать особую осторожность и осуществлять тщательный контроль МНО.

Одновременное применение варфарина с ацетилсалициловой кислотой в низких дозах является допустимым, однако сопряжено с повышенным риском желудочно–кишечных кровотечений.

В начале лечения венозных тромбозов и тромбозов артерий варфарин может применяться совместно с нефракционированным гепарином до тех пор, пока не будут достигнуты целевые значения МНО.

Фармакокинетические взаимодействия

В метаболизме варфарина участвуют изоферменты цитохрома P450 CYP2C9, CYP2C19, CYP2C8, CYP2C18, CYP1A2 и CYP3A4. Более мощный (обеспечивающий 60% общего антикоагулянтного действия препарата) S-энантиомер варфарина метаболизируется изоферментом CYP2C9, в то время как R-энантиомер метаболизируется изоферментами CYP1A2 и CYP3A4. Равновесная концентрация варфарина при длительном приеме препарата определяется CYP2C9-опосредованными метаболизмом S-энантиомера.

Влияние других лекарственных средств на фармакокинетику варфарина

- Ингибиторы CYP2C9, CYP1A2 и/или CYP3A4 могут усиливать антикоагулянтный эффект варфарина (увеличивать МНО) посредством увеличения его экспозиции.
- Индукторы CYP2C9, CYP1A2 и/или CYP3A4 могут уменьшать антикоагулянтное действие варфарина (снижать МНО) путем уменьшения его экспозиции.

Лекарственные средства, влияние которых на изоферменты цитохрома P450 неизвестно, следует с осторожностью применять одновременно с варфарином. При назначении и отмене этих препаратов пациентам, получающим варфарин, целесообразен более частый контроль МНО.

Влияние варфарина на фармакокинетику других лекарственных средств

Варфарин может усиливать действие пероральных гипогликемических средств – производных сульфонилмочевины (хлорпропамид, толбутамид) и противосудорожных препаратов (фенитоин, фенобарбитал) посредством замедления их метаболизма или выведения из организма и увеличения их экспозиции.

Ниже представлена дополнительная информация о взаимодействиях варфарина с отдельными лекарственными средствами и пищевыми продуктами. Данный перечень является неполным и не охватывает все возможные лекарственные взаимодействия варфарина.

Лекарственные средства, снижающие эффект варфарина

Название	Возможный механизм
Лекарственные препараты, влияющие на сердечно-сосудистую систему	
<i>Колестирамин</i>	Снижение всасывания варфарина и влияние на энтерогепатическую рециркуляцию. Возможно снижение антикоагулянтного действия варфарина вследствие уменьшения его абсорбции.
<i>Бозентан</i>	Индукция преобразования варфарина в изоферменты CYP2C9/CYP3A4 в печени.
Лекарственные препараты, влияющие на желудочно-кишечный тракт	

<i>Анрепитант</i>	Индукция преобразования варфарина в изофермент CYP2C9.
<i>Месалазин</i>	Возможность снижения антикоагулянтного эффекта варфарина.
<i>Сукральфат</i>	Вероятность снижения абсорбции варфарина.
Дерматологические лекарственные препараты	
<i>Гризеофульфин</i>	Снижение антикоагулянтного эффекта кумаринов.
<i>Ретиноиды</i>	Возможность снижения активности варфарина.
Противоинфекционные лекарственные препараты	
<i>Диклосациллин</i>	Усиление метаболизма варфарина.
<i>Рифампицин</i>	Усиление метаболизма варфарина. Необходимо избегать совместного применения данных препаратов.
<i>Нафциллин</i>	Снижение антикоагулянтного эффекта варфарина.
Противовирусные препараты	
<i>Невирарин, ритонавир</i>	Усиление метаболизма варфарина, опосредованного изоферментом CYP2C9.
Нестероидные противовоспалительные препараты / ингибиторы ЦОГ-2	
<i>Феназон</i>	Индукция метаболизма «печеночных» ферментов, снижение концентрации варфарина в плазме крови. Может потребоваться увеличение дозы варфарина.
<i>Рофекоксиб</i>	Механизм взаимодействия неизвестен.
Лекарственные препараты, влияющие на центральную нервную систему	
<i>Барбитураты (например, фенobarбитал)</i>	Усиление метаболизма варфарина.
<i>Противоэпилептические препараты (карбамазепин, вальпроевая кислота, примидон)</i>	Усиление метаболизма варфарина.
<i>Антидепрессанты (тразодон, миансерин)</i>	В четырех случаях клинического применения 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>Хлордiazепоксид</i>	Снижение антикоагулянтного эффекта варфарина.
Цитостатики	
<i>Аминоглутетимид</i>	Усиление метаболизма варфарина.
<i>Азатиоприн</i>	Снижение всасывания варфарина и повышение метаболизма варфарина.

Меркаптопурин	Снижение антикоагулянтного эффекта варфарина.
Митотан	Возможно снижение антикоагулянтного эффекта варфарина.
Иммунодепрессанты	
Циклоспорин	Варфарин повышает концентрацию циклоспорина или усиливает его эффект, оказывая влияние на метаболизм циклоспорина.
Диуретики	
Спиронолактон, хлорталидон	Приём диуретиков в случае выраженного гиповолемического действия может привести к увеличению концентрации факторов свертываемости, что уменьшает действие антикоагулянтов.
Растительные препараты	
Зверобой продырявленный (<i>Hypericum perforatum</i>)	Усиливает метаболизм варфарина, осуществляемый изоферментами CYP1A2 и CYP3A4 (метаболизм R–варфарина), а также осуществляемый изоферментом CYP2C9 (метаболизм S–варфарина). Влияние индукции изоферментов может сохраняться в течение 2 недель после окончания применения Зверобоя продырявленного. В том случае, если пациент принимает препараты Зверобоя продырявленного, следует измерить показатель МНО и прекратить прием. Мониторирование МНО должно быть тщательным, т.к. его показатель 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.
Пищевые продукты	
Пищевые продукты, 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	
<i>Витамин С</i>	Снижение антикоагулянтного эффекта варфарина.
<i>Витамин К</i>	Снижение антикоагулянтного эффекта варфарина (т. к. варфарин блокирует синтез витамин К-зависимых факторов крови).

Лекарственные препараты, усиливающие эффект варфарина

Название	Возможный механизм
Лекарственные препараты, влияющие на кровь и органы кроветворения	
<i>Абциксимаб, Тирофибан, Эпitifибатид, Клопидогрел, Гепарин</i>	Дополнительное воздействие на систему свертывания крови.
Лекарственные препараты, влияющие на желудочно–кишечный тракт и обмен веществ	
<i>Циметидин</i>	Выраженное ингибирующее действие на систему цитохрома Р450, приводящее к снижению метаболизма варфарина (в этом случае циметидин можно заменить ранитидином или фамотидином).
<i>Глибенкламид</i>	Усиление антикоагулянтного эффекта варфарина.
<i>Омепразол</i>	Усиление антикоагулянтного эффекта варфарина.
Лекарственные препараты, влияющие на сердечно–сосудистую систему	
<i>Амиодарон</i>	Снижение метаболизма варфарина после одной недели совместного приема. 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.
<i>Гиполипидемические препараты (флувастатин, симвастатин, розувастатин, гемфиброзил, безафибрат, клофибрат, ловастатин, фенофибрат)</i>	Конкуренция за метаболизм, опосредованный изоферментами CYP2C9 и CYP3C4.
<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 варфарина.
<i>Пропранолол</i>	Усиление антикоагулянтного эффекта варфарина.
<i>Тиклопидин</i>	Увеличение риска кровотечения. Необходимо мониторировать МНО.

<i>Дипиридамо</i>	Повышение концентрации варфарина или дипиридамола вследствие потенцирования эффектов. Повышение риска кровотечений (геморрагий).
Дерматологические лекарственные препараты	
<i>Миконазол</i> (в том числе в форме геля для полости рта)	Снижение собственного клиренса варфарина и повышение свободной фракции варфарина в плазме; опосредованного изоферментами системы цитохрома P450.
Мочеполовая система и половые органы	
Стероидные гормоны – анаболические препараты и/или андрогены (<i>даназол, тестостерон</i>)	Снижение метаболизма варфарина и/или прямое действие на системы коагуляции и фибринолиза.
Гормоны для системного применения	
Препараты, влияющие на функцию щитовидной железы	Усиление метаболизма витамин К–зависимых факторов свертывания.
<i>Глюкагон</i>	Усиление антикоагулянтного эффекта варфарина.
Противоподагрические лекарственные препараты	
<i>Аллопуринол</i>	Усиление антикоагулянтного эффекта варфарина.
<i>Сульфинпиразон</i>	Усиление антикоагулянтного эффекта вследствие снижения его метаболизма и ослабления связей с белками.
Противоинфекционные лекарственные препараты	
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, сульфафеназол</i>)	Возможность усиления антикоагулянтного эффекта варфарина.
Хинолоны (<i>ципрофлоксацин, норфлоксацин, офлоксацин, грепафлоксацин, налидиксовая кислота</i>)	Снижение метаболизма варфарина.
Макролиды (<i>азитромицин, кларитромицин, эритромицин, рокситромицин</i>)	Снижение метаболизма варфарина.
Противогрибковые препараты (<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 витамина К-зависимых факторов свертывания крови и других механизмов.
<i>Сульфаметоксазол-триметоприм</i>	Снижение метаболизма варфарина и вытеснение варфарина из связи с белками.
Противовоспалительные препараты	
<i>Преднизолон/преднизон</i>	Ингибирование метаболизма варфарина.
Антигельминтные лекарственные препараты	
<i>Левамизол</i>	Усиление антикоагулянтного эффекта варфарина.
Противокашлевые лекарственные препараты центрального действия	
<i>Кодеин</i>	Комбинация кодеина и парацетамола усиливает активность варфарина.
Лекарственные препараты от мышечных, суставных и костных болей	
<i>Ацетилсалициловая кислота</i>	Вытеснение варфарина из связи с альбумином плазмы, ограничение метаболизма варфарина.
НПВП – <i>азапропазон, индометацин, оксифенбутазон, пироксикам, сулиндак, толметин, фепразон, целекоксиб и др. (за исключением ингибиторов циклооксигеназы–2)</i>	Конкуренция за метаболизм, осуществляемый ферментами цитохрома P450 2C9.
<i>Лефлуномид</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 сутки).
<i>Фенилбутазон</i>	Снижение метаболизма варфарина, вытеснение варфарина из связи с белками. Данную комбинацию следует избегать.
Наркотические анальгетики (<i>декстропропоксифен</i>)	Усиление антикоагулянтного эффекта варфарина.
Лекарственные препараты, влияющие на центральную нервную систему	
Противоэпилептические препараты (<i>фосфенитоин, фенитоин</i>)	Вытеснение варфарина из связи с белками, повышение метаболизма варфарина.
<i>Трамадол</i>	Конкуренция за метаболизм, опосредованный изоферментом CYP3C4.

Антидепрессанты: селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) (<i>флуоксетин, флувоксамин, пароксетин, сертралин</i>)	Ограничение метаболизма варфарина. Полагают, что СИОЗС ограничивают изофермент CYP2C9. Он является изоферментом, 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.
Цитостатики	
<i>Фторурацил</i>	Снижение синтеза изофермента CYP2C9, метаболизирующих варфарин.
<i>Капецитабин</i>	Снижение изоферментов CYP2C9.
<i>Иматиниб</i>	Конкурентное подавление синтеза изофермента CYP3A4 и подавление метаболизма варфарина, опосредованного изоферментами CYP2C9 и CYP2D6.
<i>Ифосфамид</i>	Подавление синтеза изофермента CYP3A4.
<i>Тамоксифен</i>	Тамоксифен, ингибитор изофермента CYP2C9, может повышать концентрацию варфарина в сыворотке крови вследствие снижения его метаболизма.
<i>Метотрексат</i>	Усиление эффекта варфарина в следствие снижения синтеза прокоагулянтных факторов в печени.
<i>Тегафур</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.
Цитотоксические лекарственные препараты	
<i>Этопозид</i>	Возможно усиление антикоагулянтного эффекта кумаринов.
Иммуномодуляторы	
<i>Альфа- и бета-интерферон</i>	Увеличение антикоагулянтного эффекта и повышение концентрации варфарина в сыворотке крови вызывает необходимость снижения дозы варфарина.
Лекарственные препараты для лечения зависимости	
<i>Дисульфирам</i>	Снижение метаболизма варфарина.
Диуретики	
<i>Метопазон</i>	Усиление антикоагулянтного эффекта варфарина.
<i>Тиениловая кислота</i>	Усиление антикоагулянтного эффекта варфарина.

Лекарственные препараты для лечения бронхиальной астмы	
<i>Зафирлукаст</i>	Повышение концентрации и усиление эффекта зафирлукаста на фоне приема варфарина вследствие изменения метаболизма зафирлукаста.
Гипогликемические лекарственные препараты	
<i>Троглитазон</i>	Снижение концентрации или ослабление эффекта варфарина вследствие изменения метаболизма варфарина.
Вакцины	
<i>Противогриппозная вакцина</i>	Возможность усиления антикоагулянтного эффекта варфарина.
Противомаларийные лекарственные препараты	
<i>Прогуанил</i>	Возможность усиления антикоагулянтного эффекта варфарина по данным отдельных сообщений.
Пищевые продукты	
<i>Клюква</i>	Клюква снижает метаболизм варфарина, опосредованный изоферментом CYP2C9.
<i>Тонизирующие напитки, содержащие хинин</i>	Употребление большого количества тонизирующих напитков, содержащих хинин, может повлечь за собой необходимость снижения дозы варфарина. Данное взаимодействие может быть объяснено снижением синтеза в печени прокоагулянтных факторов хинином.
<i>Гинкго (Ginkgo biloba), чеснок (Allium sativum), дягиль лекарственный (Angelica sinensis), папайя (Carica papaya), шалфей (Salvia miltiorrhiza)</i>	Потенцирование антикоагулянтного / антитромбоцитарного эффекта может увеличить риск кровотечений.

Лекарственные вещества, снижающие или усиливающие эффект варфарина

Название	Возможный механизм
Лекарственные препараты, влияющие на сердечно-сосудистую систему	
<i>Дизопирамид</i>	Может ослабить или усилить антикоагулянтный эффект варфарина.
Биологически активные добавки	
<i>Коэнзим-Q₁₀</i>	Коэнзим-Q ₁₀ может усиливать или подавлять эффект варфарина из-за однородной химической структуры между коэнзимом-Q ₁₀ и витамином К.
Прочие вещества	
<i>Алкоголь (этанол)</i>	Ингибирование или индукция метаболизма варфарина

Глюкозамин (репарации тканей стимулятор)	Может увеличивать МНО пациентов, одновременно принимающих глюкозамин и пероральные антагонисты витамина К. Необходимо контролировать пациентов в момент начала и завершения лечения глюкозамином.
--	---

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

С осторожностью

Пожилой возраст, лихорадка, гипер- и гипотиреоз, декомпенсированная сердечная недостаточность, алкоголизм с сопутствующими поражениями печени, почечная недостаточность легкой и умеренной степени тяжести, нефротический синдром, умеренная печеночная недостаточность, деменция.

Особые указания

Мониторинг

Обязательным условием терапии препаратом ВАРФАЛАН® является строгое соблюдение пациентом приема рекомендованной дозы препарата. Целевое значение МНО для антикоагулянтной терапии для приема внутрь в целях профилактики тромбозомболических осложнений у пациентов с протезированными клапанами сердца – 2,5–3,0; для других показаний – 2,0–3,0. Пациенты, страдающие алкоголизмом или деменцией, могут быть неспособны соблюдать предписанный режим применения препарата ВАРФАЛАН®.

Факторы, влияющие на эффект варфарина

При таких состояниях, как лихорадка, гипертиреоз, декомпенсированная сердечная недостаточность, алкоголизм с сопутствующими поражениями печени, действие препарата ВАРФАЛАН® может усиливаться. Усиление эффекта варфарина, требующее снижения дозы препарата, также может наблюдаться при потере веса, острых сопутствующих заболеваниях и прекращении курения. Эффект варфарина может быть снижен при гипотиреозе. Уменьшение эффекта варфарина, требующее увеличения дозы препарата, возможно при увеличении веса, а также при диарее и рвоте.

Пациенты с мутацией гена, кодирующего изофермент CYP2C9

Пациенты с мутацией гена, кодирующего изофермент CYP2C9, имеют более длительный период полувыведения ($T_{1/2}$) варфарина. Этим пациентам требуются более низкие дозы препарата

ВАРФАЛАН®, т.к. при применении обычных терапевтических доз повышается риск развития кровотечений. В случае необходимости наступления быстрого антитромботического эффекта, рекомендуется начинать терапию с введения гепарина; затем в течение 5–7 дней следует проводить комбинированную терапию гепарином и варфарином до тех пор, пока целевое значение МНО не будет сохраняться в течение 2 дней (см. раздел 4.2.).

В случае редкой индивидуальной резистентности к варфарину (встречается крайне редко) для достижения терапевтического эффекта необходимо 5–20 нагрузочных доз препарата ВАРФАЛАН®.

Если применение препарата ВАРФАЛАН® у таких пациентов неэффективно, следует установить и другие возможные причины, например, одновременный прием других лекарственных препаратов (см. раздел 4.5), неадекватный рацион питания, лабораторные ошибки.

Пациенты с мутациями в гене, кодирующем VKORC1

Пациенты с некоторыми мутациями в гене, кодирующем VKORC1, имеют повышенную чувствительность к варфарину и должны получать пониженную поддерживающую дозу (см. раздел 4.8.).

Кальцифилаксия

Кальцифилаксия – это редкий синдром, проявляющийся кальцификацией кровеносных сосудов с некрозом кожи и сопровождающийся высокой смертностью. Данное осложнение в основном наблюдается у пациентов с терминальной стадией хронической почечной недостаточности на диализе или у пациентов с известными факторами риска, такими как дефицит протеина С или S, гиперфосфатемия, гиперкальциемия или гипоальбуминемия. Описаны редкие случаи развития кальцифилаксии при приеме варфарина у пациентов, не страдающих заболеванием почек. В случае развития кальцифилаксии следует начать соответствующее лечение и рассмотреть возможность прекращения терапии варфарином.

Тромбофилия

Пациенты с дефицитом протеина С имеют повышенный риск развития некроза кожи в начале применения варфарина. У пациентов с дефицитом протеина С лечение варфарином следует начинать без нагрузочной дозы, даже если одновременно применяется гепарин. При дефиците протеина S также существует риск некроза кожи, поэтому таким пациентам целесообразно начинать терапию варфарином с низких доз.

Ишемический инсульт

Антикоагулянтная терапия после ишемического инсульта повышает риск вторичного

кровоизлияния в некротизированном участке головного мозга. У пациентов с фибрилляцией предсердий длительное применение варфарина является благоприятным. Однако риск раннего рецидива эмболии невелик, поэтому целесообразно временное прекращение терапии после ишемического инсульта. Лечение варфарином следует возобновить через 2–14 дней после ишемического инсульта, в зависимости от размера инфаркта и артериального давления. У пациентов с обширным эмболическим инсультом, или неконтролируемой артериальной гипертензией, следует прекратить применение варфарина на 14 дней.

Хирургические вмешательства

Операции, не связанные с риском тяжелого кровотечения, могут быть выполнены при МНО < 2,5. Если существует риск серьезного кровотечения, варфарин следует отменить за 3 дня до операции. В случае необходимости продолжения антикоагулянтной терапии (например, при высоком риске жизнеугрожающих тромбоэмболических осложнений), МНО должно быть снижено до < 2,5 и начата терапия гепарином (см. раздел 4.2). Если хирургическое вмешательство необходимо, и нельзя прекратить прием варфарина за 3 дня до операции, антикоагулянтное действие варфарина следует прекратить применением препаратов витамина К в низких дозах. Сроки возобновления терапии варфарином зависят от риска послеоперационного кровотечения. В большинстве случаев прием варфарина можно возобновить, как только пациент сможет принимать таблетки внутрь.

Стоматологические процедуры

Не следует прекращать прием варфарина перед обычными стоматологическими вмешательствами (например, перед экстракцией зуба).

Нарушение функции почек

При хронической почечной недостаточности или нефротическом синдроме повышается концентрация свободной фракции варфарина в плазме крови, которая в зависимости от сопутствующих заболеваний может приводить как к усилению, так и к снижению эффекта. В случае умеренной степени почечной недостаточности эффект варфарина усиливается. Рекомендуется соблюдать осторожность при применении варфарина у пациентов с нарушением функции почек. Во всех вышеперечисленных состояниях должен проводиться тщательный контроль значений МНО.

Нефропатия, ассоциированная с приемом антикоагулянтов

У пациентов с нарушением функции клубочков или с заболеваниями почек в анамнезе может развиваться острое повреждение почек, возможно, в связи с эпизодами чрезмерного антикоагулянтного эффекта и гематурией. Сообщалось о нескольких случаях нефропатии у пациентов без ранее существовавшего заболевания почек. Пациентам с сверхтерапевтическими

значениями МНО и гематурией (в том числе микроскопической) рекомендуется тщательное наблюдение, включающее оценку функции почек.

Заболевания щитовидной железы

Скорость метаболизма варфарина зависит от функционального состояния щитовидной железы. Поэтому пациенты с гипер- или гипотиреозом в начале терапии варфарином нуждаются в тщательном наблюдении. Пациенты пожилого возраста. Лечение пожилых пациентов должно проводиться с осторожностью, т. к. синтез факторов свертывания крови и печеночный метаболизм у таких пациентов снижается, вследствие чего действие варфарина может усиливаться.

Пациенты пожилого возраста

Лечение пожилых пациентов должно проводиться с осторожностью, т. к. синтез факторов свертывания крови и печеночный метаболизм у таких пациентов снижается, вследствие чего действие варфарина может усиливаться.

Вспомогательные вещества

Препарат ВАРФАРЛАН® содержит лактозу. Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует принимать этот препарат.

Препарат ВАРФАЛАН® содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг) на одну таблетку, то есть, по сути, не содержит натрия.

Влияние препарата на способность управлять транспортными средствами и механизмами

Специальных исследований по изучению влияния варфарина на способность к управлению транспортными средствами и работе с механизмами не проводилось.

На основании имеющихся данных, воздействия на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами не оказывает.

Форма выпуска

Таблетки 2,5 мг.

По 10 таблеток помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилиденхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 5 или 10 контурных ячейковых упаковок, вместе с инструкцией по медицинскому применению, помещают в пачку из картона.

Срок годности

2 года.

Не использовать по истечении срока годности.

Условия хранения

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

Хранить в недоступном для детей месте.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Производитель

«Аджио Фармацевтикалз Лимитед», Индия

T-81, 82, Корпорация промышленного развития штата Махараштра, БХОСАРИ, ПУНА - 411026,

Талука: бхосари, Округ: Пуна – Зона 3, Индия.

Держатель регистрационного удостоверения

Российская Федерация

Юр. адрес: 121471, г. Москва, Можайское шоссе, д.29, этаж 1, помещение VI, комната 39, офис 62

Факт. адрес: 142717, Московская обл., Ленинский муниципальный район, сельское поселение

Развилковское, пос. Развилка, владение 12, строение 1, этаж 3, офис 6-7

Тел: +7 (499) 110-09-12

Адрес электронной почты: info@argumentum-ag.ru

Организация, принимающая претензий от потребителя:

Российская Федерация

ООО «Аргументум»

142717, Московская обл., Ленинский муниципальный район, сельское поселение Развилковское,

пос. Развилка, владение 12, строение 1, этаж 3, офис 6–7.

Тел.: +7 (499) 110-09-12

Адрес электронной почты: safety@argumentum-ag.ru