

BULA PARA O PROFISSIONAL DE SAÚDE COUMADIN (varfarina sódica) 1 mg, 2,5 mg e 5 mg comprimidos

BRISTOL-MYERS SQUIBB

COUMADIN®

varfarina sódica

Uso oral

APRESENTAÇÃO

COUMADIN (varfarina sódica) 1 mg, 2,5 mg e 5 mg é apresentado em embalagem contendo 10 ou 30 comprimidos.

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido de COUMADIN 1 mg, 2,5 mg e 5 mg contém 1 mg, 2,5 mg e 5 mg de varfarina sódica, respectivamente e os seguintes ingredientes inativos: lactose, amido e estearato de magnésio.

COUMADIN 1mg contém ainda o corante D&C vermelho nº 6 bário laca. COUMADIN 2,5mg os corantes D&C amarelo nº 10 alumínio laca e FD&C azul nº 1 alumínio laca. COUMADIN 5mg FD&C amarelo nº6 alumínio laca.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Descrição

COUMADIN (varfarina sódica) é um anticoagulante que atua inibindo os fatores de coagulação dependentes da vitamina K. Quimicamente, é denominada 3-(alfa-acetonilbenzil)-4-hidroxycumarina e é uma mistura racêmica dos enantiômeros R e S. A varfarina sódica é um clatrato de isopropanol. A cristalização da varfarina sódica praticamente elimina traços de impurezas presentes na varfarina amorfa.

Mecanismo de ação

COUMADIN e outros anticoagulantes de cumarina atuam inibindo a síntese de fatores de coagulação dependentes da vitamina K, incluindo os fatores II, VII, IX e X, e as proteínas anticoagulantes C e S. As meias-vidas desses fatores de coagulação são as seguintes: Fator II: 60 horas, VII: 4 a 6 horas, IX: 24 horas e X: 48 a 72 horas. As meias-vidas das proteínas C e S são de aproximadamente 8 e 30 horas, respectivamente. O efeito *in vivo* resultante é uma redução seqüencial das atividades dos Fatores VII, IX, X e II. A vitamina K é um cofator essencial para a síntese pós-ribossômica dos fatores de coagulação dependentes da vitamina K. A vitamina promove a biossíntese de resíduos do ácido alfa-carboxiglutâmico nas proteínas que são essenciais para a atividade biológica. Supõe-se que a varfarina interfira na síntese do fator de coagulação através da inibição da regeneração da vitamina K₁-epóxido. O grau de redução depende da dose administrada. As doses terapêuticas de varfarina reduzem em aproximadamente 30% a 50% a quantidade total da forma ativa de cada fator de coagulação dependente da vitamina K produzido pelo fígado.

Um efeito de anticoagulação geralmente ocorre em 24 horas após a administração da droga. No entanto, o efeito anticoagulante máximo pode ser retardado em 72 a 96 horas. A duração da ação de uma dose única de varfarina racêmica é de 2 a 5 dias. Os efeitos de COUMADIN podem ficar mais evidentes conforme os efeitos das doses diárias de manutenção se sobrepõem. Os

anticoagulantes não exercem efeito direto sobre um trombo definido e nem revertem a lesão isquêmica de tecidos. No entanto, depois que o trombo ocorreu, o objetivo do tratamento com anticoagulante passa a ser o de evitar o desenvolvimento do coágulo já formado e evitar complicações tromboembólicas secundárias que podem resultar em seqüelas sérias e possivelmente fatais.

Farmacocinética

COUMADIN é uma mistura racêmica dos enantiômeros R e S. O enantiômero S possui atividade anticoagulante 2 a 5 vezes maior do que o enantiômero R em humanos, porém possui geralmente um *clearance* mais rápido.

Absorção

COUMADIN é essencialmente absorvido por completo após a administração oral, sendo a concentração máxima geralmente atingida nas primeiras 4 horas.

Distribuição

Não há diferenças nos volumes aparentes de distribuição após as administrações intravenosa e oral de doses únicas de solução de varfarina.

A varfarina é distribuída em um volume de distribuição relativamente pequeno de aproximadamente 0,14 L/kg. A fase de distribuição que dura de 6 a 12 horas pode ser distinguida após a administração intravenosa ou oral rápida de uma solução aquosa. Utilizando um modelo de um compartimento e assumindo a completa biodisponibilidade, as estimativas dos volumes de distribuição de R-varfarina e S-varfarina são semelhantes entre si e as do racemado. As concentrações no plasma fetal se aproximam dos valores maternos, porém a varfarina não foi encontrada no leite humano (vide **ADVERTÊNCIAS – Lactação**). Aproximadamente 99% da droga é ligada às proteínas plasmáticas.

Metabolismo

A eliminação da varfarina ocorre quase completamente pelo metabolismo. COUMADIN é estereoseletivamente metabolizado por enzimas microssômicas hepáticas (citocromo P-450) em metabólitos hidroxilados inativos (via predominante) e por redutases em metabólitos reduzidos (álcoois de varfarina). Os álcoois de varfarina possuem mínima atividade anticoagulante. Os metabólitos são excretados principalmente na urina e, em menor extensão, na bile. Os metabólitos da varfarina que foram identificados incluem a desidrovarfarina, dois álcoois diastereoisômeros e 4-, 6-, 7-, 8- e 10-hidroxiwarfarina. As isoenzimas do citocromo P-450 envolvidas no metabolismo da varfarina incluem a 2C9, 2C19, 2C8, 2C18, 1A2 e 3A4. A isoenzima 2C9 é provavelmente a principal forma do P-450 hepático humano que modula a atividade anticoagulante *in vivo* da varfarina.

Excreção

A meia-vida terminal da varfarina após uma dose única é de aproximadamente uma semana; no entanto, a meia-vida efetiva varia de 20 a 60 horas, com uma média de aproximadamente 40 horas. O *clearance* da R-varfarina é geralmente metade do *clearance* da S-varfarina; assim, uma vez que os volumes de distribuição são semelhantes, a meia-vida da R-varfarina é maior que a da S-varfarina. A meia-vida da R-varfarina varia de 37 a 89 horas, ao passo que a meia-vida da S-varfarina varia de 21 a 43 horas. Estudos com a droga marcada radioativamente demonstraram que até 92% da dose administrada por via oral é recuperada na urina. Uma quantidade muito pequena de varfarina é excretada não metabolizada na urina. A excreção urinária ocorre na forma de metabólitos.

Pacientes Idosos

Os pacientes a partir dos 60 anos de idade parecem apresentar uma resposta de tempo de protrombina (TP)/ Razão Normalizada Internacional (INR) maior que a esperada para os efeitos anticoagulantes da varfarina. A causa do aumento da sensibilidade aos efeitos anticoagulantes da varfarina nessa faixa etária é desconhecida. Esse maior efeito anticoagulante da varfarina pode

ser atribuído a uma combinação de fatores farmacocinéticos e farmacodinâmicos. O *clearance* da varfarina racêmica pode permanecer inalterado ou diminuir com o avanço da idade. As informações limitadas sugerem que não há diferença no *clearance* da S-varfarina nos pacientes idosos em comparação aos indivíduos jovens. No entanto, pode haver uma discreta redução no *clearance* da R-varfarina nos pacientes idosos em comparação aos jovens. Portanto, conforme a idade do paciente aumenta, é geralmente necessária uma dose menor de varfarina para que se atinja um nível terapêutico de anticoagulação.

Pacientes de Origem Asiática

Os pacientes de origem asiática podem necessitar menores doses iniciais e de manutenção de varfarina. Um estudo não controlado conduzido com 151 pacientes ambulatoriais chineses demonstrou uma necessidade diária média de varfarina de 3,3 + ou - 1,4 mg para atingir uma INR de 2 a 2,5. Esses pacientes passaram a receber varfarina para diversas indicações. A idade foi o fator determinante mais importante para justificar a necessidade de varfarina dos pacientes chineses, sendo essa necessidade progressivamente menor com o avanço da idade.

Disfunção Renal

O *clearance* renal é considerado um fator determinante secundário da resposta anticoagulante à varfarina. Não é necessário ajuste de dose para os pacientes com insuficiência renal.

Disfunção Hepática

A disfunção hepática pode potencializar a resposta à varfarina através do comprometimento da síntese dos fatores de coagulação e da redução do metabolismo da varfarina.

RESULTADOS DE EFICÁCIA

Fibrilação Atrial (FA): em cinco estudos clínicos prospectivos, randomizados e controlados envolvendo 3711 pacientes com FA não-reumática, a varfarina reduziu significativamente o risco de tromboembolia sistêmica incluindo acidente vascular cerebral (vide a Tabela 1). A redução do risco variou de 60% a 86% em todos os estudos clínicos, exceto em um (CAFA: 45%) que foi interrompido prematuramente devido aos resultados positivos publicados de dois desses estudos. A incidência de sangramento importante nesses estudos clínicos variou de 0,6 a 2,7% (vide a Tabela 1). Os achados da meta-análise desses estudos revelaram que os efeitos da varfarina na redução de eventos tromboembólicos, incluindo o acidente vascular cerebral, foram semelhantes com uma INR moderadamente alta (2,0 a 4,5) ou INR baixa (1,4 a 3,0). Houve uma redução significativa dos sangramentos menores com uma INR baixa. Dados semelhantes de estudos clínicos envolvendo pacientes com fibrilação valvular atrial não se encontram disponíveis.

Estudo	N		Tromboembolia				% Sangramento Importante	
	Pacientes Tratados com Varfarina	Pacientes Controle	Razão de TP	INR	% Redução do Risco	valor de p	Pacientes Tratados com Varfarina	Pacientes Controle
AFASAK	335	336	1,5-2,0	2,8-4,2	60	0,027	0,6	0
SPAF	210	211	1,3-1,8	2,0-4,5	67	0,01	1,9	1,9
BAATAF	212	208	1,2-1,5	1,5-2,7	86	<0,05	0,9	0,5
CAFA	187	191	1,3-1,6	2,0-3,0	45	0,25	2,7	0,5
SPINAF	260	265	1,2-1,5	1,4-2,8	79	0,001	2,3	1,5

*Todos os resultados dos estudos sobre a varfarina versus controle são baseados na análise de intenção de tratamento; incluem acidente vascular cerebral sistêmico e tromboembolia sistêmico; não incluem hemorrágicos e crises isquêmicas temporárias.

Infarto do Miocárdio: o estudo WARIS (Estudo de Recidiva de Infarto com varfarina) foi um estudo duplo-cego randomizado envolvendo 1214 pacientes em 2 a 4 semanas após o infarto, tratados com varfarina até uma INR-alvo de 2,8 a 4,8. [Observar que uma menor INR foi atingida e que o aumento do sangramento foi associado às INRs acima de 4,0; (ver **POSOLOGIA**)]. O *endpoint* primário foi uma combinação entre a mortalidade total e a recidiva de infarto. Um *endpoint* secundário de eventos vasculares cerebrais foi avaliado. O tempo médio de acompanhamento dos pacientes foi de 37 meses. Os resultados de cada *endpoint* separadamente, incluindo uma análise da morte vascular, são apresentados na tabela a seguir:

Tabela 2				
Evento	Varfarina (N=607)	Placebo (N=607)	RR (IC95%)	% Redução do Risco (valor de p)
Acompanhamento Total Pacientes-Ano	2018	1944		
Mortalidade Total	94 (4,7/100 pa)	123 (6,3/100 pa)	0,76 (0,60, 0,97)	24 (p=0,030)
Morte Vascular	82 (4,1/100 pa)	105 (5,4/100 pa)	0,78 (0,60, 1,02)	22 (p=0,068)
Recidiva de IM	82 (4,1/100 pa)	124 (6,4/100 pa)	0,66 (0,51, 0,85)	34 (p=0,001)
Evento Vascular Cerebral	20 (1,0/100 pa)	44 (2,3/100 pa)	0,46 (0,28, 0,75)	54 (p=0,002)
RR = Risco relativo; Redução do risco = (1 - RR); IC = Intervalo de Confiança; IM = Infarto do Miocárdio; pa = pacientes-ano.				

Válvulas Cardíacas Mecânicas e Bioprotéticas: Em um estudo prospectivo, randomizado, aberto e de controle positivo envolvendo 254 pacientes, o intervalo sem ocorrência de tromboembolia foi considerado significativamente maior nos pacientes portadores de válvulas cardíacas mecânicas protéticas tratados com varfarina isoladamente, em comparação aos pacientes tratados com a associação dipiridamol-ácido acetilsalicílico (p<0,005) e pentoxifilina-ácido acetilsalicílico (p<0,05). As taxas de eventos tromboembólicos nesses grupos foram de 2,2, 8,6 e 7,9/100 pacientes-ano, respectivamente. As taxas de sangramento importante foram de 2,5, 0,0 e 0,9/100 pacientes-ano, respectivamente.

Em um estudo clínico prospectivo aberto comparando a terapia de intensidade moderada (INR de 2,65) versus a terapia de alta intensidade (INR de 9,0) com varfarina em 258 pacientes portadores de válvulas cardíacas mecânicas protéticas, os casos de tromboembolia ocorreram com frequência semelhante nos dois grupos (4,0 e 3,7 eventos/100 pacientes-ano, respectivamente). O sangramento importante foi mais comum no grupo de alta intensidade (2,1 eventos/100 pacientes-ano) versus 0,95 evento/100 pacientes-ano no grupo de intensidade moderada.

Em um estudo clínico randomizado com 210 pacientes comparando duas intensidades de terapia com varfarina (INR de 2,0 a 2,25 versus INR 2,5 a 4,0) por um período de três meses após a substituição do tecido da válvula cardíaca, os casos de tromboembolia ocorreram com uma frequência semelhante nos dois grupos (eventos embólicos importantes 2,0% versus 1,9%, respectivamente, e eventos embólicos menores 10,8% versus 10,2%, respectivamente). As complicações devido ao sangramento importante foram mais frequentes na terapia de maior intensidade (hemorragias importantes 4,6%) versus nenhuma complicação na terapia de menor intensidade.

INDICAÇÕES

COUMADIN é indicado na profilaxia e/ou tratamento da trombose venosa e sua extensão, e na embolia pulmonar.

COUMADIN é indicado na profilaxia e/ou tratamento das complicações tromboembólicas associadas à fibrilação atrial e/ou substituição de válvula cardíaca.

COUMADIN é indicado na redução do risco de morte, recidiva de infarto do miocárdio e eventos tromboembólicos, tais como acidente vascular cerebral ou embolização sistêmica após o infarto do miocárdio.

CONTRA-INDICAÇÕES

A anticoagulação é contra-indicada em qualquer condição física localizada ou geral ou em circunstâncias pessoais nas quais o risco de hemorragia deve ser maior que os benefícios clínicos em potencial da anticoagulação, tais como:

Gravidez

COUMADIN é contra-indicado em gestantes ou mulheres em idade fértil, uma vez que a droga atravessa a barreira placentária e pode causar hemorragia fatal ao feto. Ainda, houve relatos de mal formações de crianças nascidas de mães que foram tratadas com varfarina durante a gravidez.

Casos de embriopatia caracterizada por hipoplasia nasal com ou sem pontilhado epifisário (condrodysplasia punctata) foram relatados em gestantes expostas à varfarina durante o primeiro trimestre. Anormalidades do sistema nervoso central também foram relatadas, incluindo displasia dorsal média caracterizada por agenesia do corpo caloso, mal formação de Dandy-Walker e atrofia cerebelar média. Foram observados casos de displasia ventral média caracterizada por atrofia óptica e anormalidades oculares. Houve relatos de retardamento mental, cegueira e outras anormalidades do sistema nervoso central associados à exposição no segundo e terceiro trimestres. Embora raros, os relatos de teratogenicidade após a exposição in utero à varfarina incluem anomalias do trato urinário, tais como existência de apenas um rim, asplenia, anencefalia, spina bífida, paralisia do nervo craniano, hidrocefalia, defeitos cardíacos e doença cardíaca congênita, polidactilia, deformidades dos dedos dos pés, hérnia diafragmática, leucoma de córnea, fenda palatina, fenda labial, esquizencefalia e microcefalia.

Há relatos de ocorrência de aborto espontâneo e parto de natimorto e um maior risco de mortalidade fetal associado ao uso da varfarina. Houve também relatos de baixo peso ao nascimento e retardamento do crescimento.

Mulheres em idade fértil e que sejam candidatas a receber terapia com anticoagulante devem ser cuidadosamente avaliadas e as indicações criteriosamente revistas com a paciente. Se a paciente engravidar enquanto estiver fazendo uso da droga, os riscos em potencial ao feto devem ser avaliados e, dependendo do potencial desses riscos, a possibilidade de interrupção da gravidez deve ser discutida.

Tendências à hemorragia ou discrasia sangüínea;

Cirurgia recente ou possibilidade de cirurgia relacionada à: sistema nervoso central; olhos; cirurgia traumática que resulta em grandes superfícies abertas;

Tendências à sangramento associado à ulceração ativa ou sangramento evidente relacionado à: trato gastrintestinal, geniturinário ou respiratório; hemorragia vascular cerebral; aneurismas cerebrais, dissecação da aorta; pericardite e efusões pericárdicas; endocardite bacteriana;

Ameaça de aborto, eclampsia e pré-eclampsia.

Instalações laboratoriais inadequadas;

Pacientes não supervisionados com senilidade, histórico de alcoolismo ou psicose ou qualquer outro tipo de falta de colaboração do paciente;

Punção vertebral e outros procedimentos diagnósticos ou terapêuticos com potencial de sangramento não controlável;

Diversos: anestesia regional de grande porte, anestesia de bloqueio lombar, hipertensão maligna e hipersensibilidade conhecida à varfarina ou a qualquer um dos componentes deste produto.

MODO DE USAR E CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO DEPOIS DE ABERTO

Este medicamento deve ser protegido da umidade e da luz, e ser mantido em local com temperatura ambiente, de preferência entre 15°C e 30°C.

POSOLOGIA

A posologia e a administração de COUMADIN deve ser individualizada para cada paciente de acordo com a resposta de TP/INR do paciente à droga. A posologia deve ser ajustada com base na TP/INR do paciente. (ver **CONTROLE LABORATORIAL**).

Tromboembolia Venoso (incluindo embolia pulmonar): as evidências clínicas disponíveis indicam que uma INR de 2,0 a 3,0 é suficiente na profilaxia e tratamento do tromboembolia venoso e minimiza o risco de hemorragia associada a INRs mais elevadas. Em pacientes com fatores de risco de tromboembolia venoso recorrente, incluindo insuficiência venosa, trombofilia hereditária, tromboembolia venoso idiopático e histórico de eventos trombóticos, deve-se considerar a administração mais prolongada da terapia .

Fibrilação Atrial: cinco estudos clínicos recentes avaliaram os efeitos da varfarina em pacientes com fibrilação atrial (FA) não-valvular. Os achados da meta-análise desses estudos revelaram que os efeitos da varfarina na redução de eventos tromboembólicos, incluindo o acidente vascular cerebral, foram semelhantes com uma INR moderadamente alta (2,0 a 4,5) ou INR baixa (1,4 a 3,0). Houve uma redução significativa dos sangramentos menores com uma INR baixa. Dados semelhantes de estudos clínicos envolvendo pacientes com fibrilação valvular atrial não se encontram disponíveis. Os estudos clínicos sobre a fibrilação atrial não-valvular confirmam a recomendação do *American College of Chest Physicians* de que uma INR de 2,0 a 3,0 pode ser utilizada para terapia a longo prazo com varfarina em pacientes com FA.

Período Pós-Infarto do Miocárdio: nos pacientes no período pós-infarto do miocárdio, a terapia com COUMADIN deve ser iniciada sem demora (2 a 4 semanas após o infarto) e a posologia ajustada de modo a manter uma INR prolongada de 2,5 a 3,5. A recomendação é baseada nos resultados do estudo WARIS no qual o tratamento foi iniciado 2 a 4 semanas após o infarto. Nos pacientes que correm maior risco de complicações devido ao sangramento ou que estejam recebendo terapia com ácido acetilsalicílico, é recomendada a manutenção da terapia com COUMADIN no limite inferior dessa faixa de INR.

Válvulas Cardíacas Mecânicas e Bioprotéticas: em pacientes com válvula ou válvulas cardíacas mecânicas, é recomendada profilaxia a longo prazo com varfarina até que uma INR de 2,5 a 3,5 seja atingida. Em pacientes com válvulas cardíacas bioprotéticas, segundo os dados limitados, o *American College of Chest Physicians* recomenda a terapia com varfarina até uma INR de 2,0 a 3,0 por 12 semanas após a inserção da válvula. Em pacientes com fatores de risco adicionais, tais como fibrilação atrial ou tromboembolia prévio, deve-se considerar a terapia a longo prazo.

Embolia Sistêmica Recorrente: em casos em que o risco de tromboembolia é grande, como em pacientes com embolia sistêmica recorrente, pode ser necessária uma maior INR.

Uma INR superior a 4,0 parece não oferecer benefícios terapêuticos adicionais na maioria dos pacientes, estando associada a um maior risco de sangramento.

Dosagem Inicial: a dosagem de COUMADIN deve ser individualizada de acordo com a sensibilidade do paciente à droga conforme indicado pela TP/INR. O uso de uma alta dose de ataque pode aumentar a incidência de complicações hemorrágicas e de outras complicações, não oferece uma proteção mais rápida contra a formação de trombos e não é, portanto, recomendada. Menores doses iniciais e de manutenção são recomendadas a pacientes idosos e/ou debilitados e a pacientes com potencial de apresentar uma resposta de TP/INR ao COUMADIN maior que a esperada (vide **ADVERTÊNCIAS**). Com base em dados limitados, os pacientes de origem asiática também podem exigir menores doses iniciais e de manutenção de COUMADIN (vide **CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**). Recomenda-se que a terapia com COUMADIN seja iniciada com uma dose de 2 a 5 mg ao dia com ajustes posológicos baseados nos resultados das determinações de TP/INR.

Manutenção: na maioria dos pacientes é satisfatoriamente mantida com uma dose de 2 a 10 mg ao dia. A flexibilidade da dosagem é obtida partindo-se os comprimidos vincados ao meio. A dose individual e os intervalos devem ser ajustados de acordo com a resposta de protrombina do paciente.

Duração da Terapia: a duração da terapia para cada paciente deve ser individualizada. De modo geral, a terapia com anticoagulante deve ser continuada até que o risco de trombose e embolia seja eliminado.

Dose Perdida: o efeito anticoagulante de COUMADIN persiste por mais de 24 horas. Se o paciente esquecer de tomar a dose prescrita de COUMADIN no horário marcado, a dose deve ser tomada assim que possível no mesmo dia. O paciente não deve tomar a dose esquecida em dobro para compensar a dose esquecida, mas entrar em contato com seu médico.

Controle laboratorial: o TP reflete a redução dos Fatores VII, X e II dependentes da vitamina K. Há várias modificações do TP de um estágio e o médico deve estar familiarizado com o método específico utilizado pelo seu laboratório. O grau de anticoagulação indicado por qualquer variação dos TPs pode ser alterado pelo tipo de tromboplastina utilizada; a faixa terapêutica adequada deve ser baseada na experiência de cada laboratório. O TP deve ser determinado diariamente após a administração da dose inicial até que os resultados da TP/INR se estabilizem na faixa terapêutica. Os intervalos entre as determinações subseqüentes de TP/INR devem ser baseados no parecer do médico sobre a confiabilidade do paciente e a resposta ao COUMADIN a fim de manter o paciente dentro da faixa terapêutica. Os intervalos aceitáveis para as determinações de TP/INR estão normalmente dentro da faixa de uma a quatro semanas após a determinação de uma dosagem estável. Para garantir um controle adequado, recomenda-se que testes adicionais do TP sejam realizados quando outros produtos à base de varfarina forem alternadamente utilizados com os comprimidos de varfarina sódica USP, e também sempre que outras medicações forem iniciadas, interrompidas ou administradas de forma irregular (ver: **ADVERTÊNCIAS**).

Diferentes reagentes de tromboplastina variam substancialmente em termos de sensibilidade aos efeitos sobre o TP induzidos pela varfarina sódica. Para definir o regime posológico adequado, é importante estar familiarizado com a sensibilidade do reagente de tromboplastina utilizado pelo laboratório e sua relação com a Preparação Internacional de Referência (PIR), um reagente de tromboplastina sensível preparado a partir do cérebro humano.

Um sistema de padronização do TP no controle de anticoagulante oral foi introduzido pela Organização Mundial da Saúde em 1983. Baseia-se na determinação de uma Razão Normalizada Internacional (INR) que fornece uma base comum para divulgação dos resultados do TP e das interpretações das faixas terapêuticas. O sistema INR de relato é baseado em uma relação logarítmica entre as razões de TP da preparação de teste e de referência. O INR é a razão do TP que seria obtida caso a Preparação Internacional de Referência (PIR), que possui um ISI de 1,0, fosse utilizada para realizar o teste. Estudos clínicos anteriores com anticoagulantes orais, que formam a base das faixas terapêuticas recomendadas de 1,5 a 2,5 vezes o TP normal médio de controle, utilizaram a tromboplastina sensível de cérebro humano. Ao utilizar as tromboplastinas

menos sensíveis de cérebro de coelho comumente empregadas em ensaios de TP atualmente, devem ser feitos ajustes à faixa de TP alvo que reflete essa redução da sensibilidade.

A INR pode ser calculada como: $INR = (\text{razão do TP observada})^{ISI}$, em que ISI (Índice de Sensibilidade Internacional) é o fator de correção na equação que relaciona a razão de TP do reagente local com a preparação de referência e representa uma medida da sensibilidade de uma determinada tromboplastina à redução dos fatores de coagulação dependentes da vitamina K; quanto menor o ISI, mais *sensível* será o reagente e mais próxima a INR derivada estará da razão de TP observada.

Os procedimentos e as recomendações da Conferência Nacional em Terapia Antitrombótica de 1992 revisam e avaliam questões relacionadas à terapia oral com anticoagulante e à sensibilidade dos reagentes de tromboplastina e fornecem diretrizes adicionais para definir o regime terapêutico apropriado.

É mostrada na Tabela 3 a conversão das razões entre INR e TP para a faixa terapêutica menos intensa (INR de 2,0 a 3,0) e a mais intensa (INR de 2,5 a 3,5) recomendadas pelo ACCP para tromboplastinas em uma faixa de valores de ISI.

TABELA 3

Relação Entre as Razões de INR e TP Para Tromboplastinas Com Diferentes Valores de ISI (Sensibilidades)

RAZÕES DE TP					
	ISI 1	ISI 1,4	ISI 1,8	ISI 2,3	ISI 2,8
INR = 2,0-3,0	2,0-3,0	1,6-2,2	1,5-1,8	1,4-1,6	1,3-1,5
INR = 2,5-3,5	2,5-3,5	1,9-2,4	1,7-2,0	1,5-1,7	1,4-1,6

Tratamento durante procedimentos odontológicos e cirurgias: O tratamento de pacientes que estão sendo submetidos a procedimentos odontológicos e cirúrgicos requer um trabalho coordenado entre os médicos, cirurgiões e dentistas responsáveis. A determinação de TP/INR é recomendada pouco antes de qualquer procedimento odontológico ou cirúrgico. Em pacientes submetidos a pequenos procedimentos invasivos que devem apresentar anticoagulação antes, durante ou imediatamente depois desses procedimentos, o ajuste da dosagem de COUMADIN para manter a TP/INR no limite inferior da faixa terapêutica pode permitir com segurança a anticoagulação contínua. O local operado deve ser suficientemente limitado e acessível para permitir o uso eficaz de procedimentos locais de hemostasia. Sob essas condições, os procedimentos odontológicos e cirúrgicos de menor porte podem ser realizados sem risco desnecessário de hemorragia. Alguns procedimentos odontológicos ou cirúrgicos podem exigir a interrupção da terapia com COUMADIN. Ao interromper o uso de COUMADIN, mesmo que por um curto período de tempo, os riscos e os benefícios devem ser efetivamente considerados.

CONVERSÃO A PARTIR DA TERAPIA COM HEPARINA. Uma vez que o efeito anticoagulante de COUMADIN é retardado, a heparina é inicialmente preferida para atingir uma rápida anticoagulação. A conversão para COUMADIN pode iniciar concomitantemente com a terapia utilizando heparina ou pode ser retardada em 3 a 6 dias. Para garantir a anticoagulação contínua, é recomendável que a terapia com a dose integral de heparina seja mantida e que a terapia com COUMADIN seja sobreposta pela heparina por 4 a 5 dias até que COUMADIN tenha gerado a resposta terapêutica desejada conforme determinado pela TP/INR. Quando COUMADIN tiver gerado a atividade de TP/INR ou protrombina desejada, o uso de heparina pode ser interrompido. COUMADIN pode aumentar o teste de aPTT, mesmo na ausência de heparina. Durante a terapia inicial com COUMADIN, a interferência na anticoagulação com heparina tem mínima significância clínica.

Uma vez que a heparina pode afetar a TP/INR, o sangue dos pacientes que recebem tanto heparina como COUMADIN deve ser coletado para a determinação da TP/INR pelo menos:

- 5 horas após a última dose IV em bolus de heparina, ou

- 4 horas após a interrupção de uma infusão IV contínua de heparina, ou
- 24 horas após a última injeção subcutânea de heparina.

ADVERTÊNCIAS

Os riscos mais sérios associados à terapia de anticoagulação utilizando a varfarina sódica são hemorragia em qualquer tecido ou órgão e, com menor frequência (<0,1%), necrose e/ou gangrena da pele e outros tecidos. O risco de hemorragia está relacionado ao nível de intensidade e à duração da terapia com anticoagulante. Em alguns casos, relatou-se que a hemorragia e a necrose resultaram em morte ou em incapacidade permanente. A necrose parece estar associada à trombose local e, de modo geral, ocorre alguns dias após o início da terapia com anticoagulante. Em casos graves de necrose, foi relatado o tratamento por debridamento ou amputação do tecido afetado, membro, mama ou pênis. Um diagnóstico cuidadoso é necessário para determinar se a necrose é provocada por uma doença de base. A terapia deve ser interrompida quando houver suspeita de que a varfarina é a causa do desenvolvimento da necrose; nesse caso, a terapia utilizando heparina pode ser considerada como forma de anticoagulação. Embora vários tratamentos da necrose tenham sido experimentados, nenhum deles foi considerado uniformemente eficaz. Seguem abaixo as informações sobre as condições de predisposição. Esses e outros riscos associados à terapia com anticoagulante devem ser comparados com o risco de trombose ou embolização nos casos não tratados.

Não se pode enfatizar efetivamente que o tratamento de cada paciente é uma questão totalmente individualizada. O tratamento com varfarina, uma droga de faixa ou índice terapêutico estreito, pode ser influenciado por fatores, tais como, outras drogas e a ingestão de vitamina K na dieta. A dosagem deve ser controlada por determinações periódicas de TP/INR ou outros testes adequados de coagulação. As determinações de coagulação do sangue total e dos tempos de sangramento não são medições eficazes para controle da terapia. A heparina prolonga o TP de um estágio. Quando a heparina e o COUMADIN são administrados concomitantemente, consultar o item CONVERSÃO A PARTIR DA TERAPIA COM HEPARINA abaixo para obter as recomendações.

Deve-se ter cautela quando COUMADIN for administrado em qualquer situação ou na presença de qualquer condição de predisposição em que houver risco adicional de hemorragia, necrose e/ou gangrena.

A terapia de anticoagulação com COUMADIN pode aumentar a liberação de êmbolos de placa ateromatosa, aumentando assim o risco de complicações devido à microembolização sistêmica do colesterol, incluindo a síndrome dos dedos roxos. A interrupção da terapia com COUMADIN é recomendada quando esses fenômenos forem observados.

Êmbolos ateróticos sistêmicos e microêmbolos de colesterol podem estar presentes com uma variedade de sinais e sintomas, incluindo a síndrome dos dedos roxos, livedo reticular, erupção cutânea, gangrena, dor abrupta e intensa nas pernas, pés ou dedos dos pés, úlceras nos pés, mialgia, gangrena peniana, dor abdominal, dor nos flancos ou costas, hematúria, insuficiência renal, hipertensão, isquemia cerebral, infarto medular, pancreatite, sintomas parecidos com a poliarterite ou quaisquer outras seqüelas de comprometimento vascular devido à oclusão embólica. Os órgãos viscerais mais comumente envolvidos são os rins seguidos pelo pâncreas, baço e fígado. Alguns casos evoluíram para necrose ou morte.

A síndrome dos dedos roxos é uma complicação da anticoagulação oral caracterizada por uma coloração escura, arroxeadada ou manchada dos dedos dos pés, ocorrendo geralmente entre 3 e 10 semanas ou mais após o início da terapia com varfarina ou compostos relacionados. As principais características dessa síndrome incluem a coloração roxa das superfícies plantares e das laterais dos dedos dos pés; essas regiões ficam brancas ao serem pressionadas moderadamente e a coloração diminui de intensidade quando as pernas são elevadas; dor e sensibilidade dos dedos;

intensificação e desbotamento da cor com o passar do tempo. Embora a síndrome dos dedos roxos seja considerada reversível, alguns casos evoluem para gangrena ou necrose, podendo exigir debridamento da área afetada ou amputação.

Trombocitopenia induzida por heparina

COUMADIN deve ser utilizado com cautela em pacientes com trombocitopenia induzida por heparina e trombose venosa profunda. Casos de isquemia venosa de membros, necrose e gangrena ocorreram em pacientes com trombocitopenia induzida por heparina e trombose venosa profunda quando o tratamento com heparina foi interrompido e a terapia com varfarina iniciada ou continuada. Em alguns pacientes, as seqüelas incluíram a amputação da área envolvida e/ou morte.

Uma grave elevação (>50 segundos) do tempo de tromboplastina parcial ativado (aPTT), com uma razão TP/INR na faixa desejada, foi identificada e indicou maior risco de hemorragia pós-operatória.

A decisão de administrar anticoagulantes nas seguintes condições deve ser baseada no parecer clínico no qual os riscos da terapia com anticoagulante são avaliados e comparados aos benefícios.

Gravidez

COUMADIN é contra-indicado em gestantes ou mulheres em idade fértil, uma vez que a droga atravessa a barreira placentária e pode causar hemorragia fatal ao feto. Ainda, houve relatos de mal formações de crianças nascidas de mães que foram tratadas com varfarina durante a gravidez.

Categoria de risco na gravidez: X

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento.

Lactação

Com base na publicação de dados muito limitados, a varfarina não foi detectada no leite de mães tratadas com varfarina. Esses mesmos dados limitados demonstram que os bebês amamentados com o leite das mães tratadas com varfarina não apresentaram níveis detectáveis de varfarina no plasma nem alterações clinicamente significativas em testes de coagulação. Embora a varfarina não tenha sido detectada no plasma dos bebês amamentados, a possibilidade de um efeito anticoagulante provocado pela varfarina não pode ser descartada. É prudente realizar testes de coagulação nos bebês com tendência a sangramento antes de recomendar o uso da varfarina às mulheres que irão os amamentar. Os efeitos em bebês prematuros não foram avaliados.

Insuficiência hepática ou renal grave a moderada;

Doenças infecciosas ou distúrbios da microbiota intestinal: sprue, terapia com antibióticos;

Trauma que possa resultar em sangramento interno;

Cirurgia ou trauma que resulte em grandes superfícies expostas;

Cateteres permanentes;

Hipertensão grave a moderada;

Confirmação ou suspeita de deficiência da resposta anticoagulante mediada pela proteína C: Deficiências hereditárias ou adquiridas de proteína C ou do seu co-fator, a proteína S, foram associadas à necrose de tecido após a administração de varfarina. Nem todos os pacientes nessas condições desenvolvem necrose e a necrose de tecido ocorre em pacientes que não

apresentam essas deficiências. A resistência hereditária à proteína C ativa foi observada em vários pacientes com distúrbios tromboembólicos venosos, porém ainda não foi avaliada como um fator de risco de necrose de tecido. O risco de trombose recorrente ou de reações adversas associado a essas condições é de difícil avaliação, pois parece variar de pessoa para pessoa. As decisões sobre a realização de testes e a aplicação da terapia devem ser tomadas individualmente. Foi relatado que a terapia de anticoagulação concomitante com heparina por 5 a 7 dias durante o início da terapia com COUMADIN pode minimizar a incidência de necrose de tecido. A terapia deve ser interrompida quando houve suspeita de que a varfarina é a causa do desenvolvimento da necrose e quando a terapia com heparina puder ser considerada como forma de anticoagulação.

Diversos: policitemia vera, vasculite e diabetes grave;

Houve relatos de reações menores e graves reações alérgicas/hipersensibilidade, bem como reações anafiláticas.

Em pacientes com resistência adquirida ou hereditária à varfarina, foram relatadas menores respostas terapêuticas ao COUMADIN. Respostas terapêuticas exageradas foram relatadas em outros pacientes.

Os pacientes com insuficiência cardíaca congestiva podem apresentar uma resposta de TP/INR ao COUMADIN maior que a esperada, exigindo assim um monitoramento laboratorial mais freqüente e a diminuição das doses de COUMADIN.

O uso concomitante de anticoagulantes com estreptoquinase ou uroquinase não é recomendado e pode ser perigoso.

É fundamental a determinação periódica de TP/INR ou outro teste de coagulação adequado.

Diversos fatores, isoladamente ou em combinação, incluindo viagens, mudanças na alimentação, ambiente, estado físico e medicamentos, inclusive produtos fitoterápicos, podem influenciar a resposta do paciente aos anticoagulantes. Recomenda-se monitorar a resposta do paciente através de determinações adicionais de TP/INR imediatamente após a alta hospitalar e sempre que outros medicamentos, inclusive produtos fitoterápicos, forem iniciados, descontinuados ou administrados de forma irregular.

Carcinogênese, Mutagênese, Comprometimento da Fertilidade

Não foram conduzidos estudos de carcinogenicidade e mutagenicidade com COUMADIN. Os efeitos de COUMADIN sobre capacidade de reprodução não foram avaliados

USO EM IDOSOS, CRIANÇAS E OUTROS GRUPOS DE RISCO

Uso pediátrico

A segurança e eficácia em pacientes pediátricos menores de 18 não foram estabelecidas em estudos clínicos randomizados e controlados. No entanto, o uso de COUMADIN em pacientes pediátricos é bem documentado na prevenção e tratamento de eventos tromboembólicos. Foi relatada a dificuldade de atingir e manter faixas terapêuticas de TP/INR nos paciente pediátricos. Determinações de TP/INR mais freqüentes são recomendadas devido às possíveis necessidades de alteração da varfarina.

Uso geriátrico

Pacientes a partir de 60 anos de idade parecem apresentar uma resposta de tempo de protrombina (TP)/ Razão Normalizada Internacional (INR) maior que a esperada para os efeitos anticoagulantes da varfarina (ver: **CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**). A causa do aumento da sensibilidade aos efeitos anticoagulantes da varfarina nessa faixa etária é desconhecida. Esse maior efeito anticoagulante da varfarina pode ser atribuído a uma combinação de fatores farmacocinéticos e farmacodinâmicos. O clearance da varfarina racêmica

pode permanecer inalterado ou diminuir com o avanço da idade. As informações limitadas sugerem que não há diferença no clearance da S-varfarina nos pacientes idosos em comparação aos indivíduos jovens. No entanto, pode haver uma discreta redução no clearance da R-varfarina nos pacientes idosos em comparação aos jovens. Portanto, conforme a idade do paciente aumenta, é geralmente necessária uma dose menor de varfarina para que se atinja um nível terapêutico de anticoagulação. COUMADIN é contra-indicado a qualquer paciente senil que não esteja recebendo acompanhamento médico. Deve-se ter cautela ao administrar varfarina sódica a pacientes idosos em qualquer situação ou condição física em que houver risco adicional de hemorragia. Menores doses iniciais e de manutenção de COUMADIN são recomendadas a pacientes idosos (ver: **POSOLOGIA**).

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

As drogas podem interagir com COUMADIN através de mecanismos farmacodinâmicos ou farmacocinéticos. Os mecanismos farmacodinâmicos para interações medicamentosas com COUMADIN são o sinergismo (comprometimento da hemostasia, redução da síntese de fator de coagulação), antagonismo competitivo (vitamina K) e alteração do ciclo de controle fisiológico para o metabolismo da vitamina K (resistência hereditária). Os mecanismos farmacocinéticos de interações medicamentosas com COUMADIN são principalmente a indução enzimática, a inibição enzimática e a menor ligação à proteína plasmática. É importante observar que algumas drogas podem interagir através de mais que um mecanismo.

Os seguintes fatores são apresentados como referência; no entanto, outros fatores também podem afetar a resposta anticoagulante.

Os fatores a seguir, isoladamente ou em combinação, podem ser responsáveis pelo AUMENTO da resposta de TP/INR:

Fatores endógenos:

- *Discrasias sangüíneas – ver CONTRA- INDICAÇÕES*
- *Câncer*
- *Doença vascular de colágeno*
- *Insuficiência cardíaca congestiva*
- *Diarréia*
- *Elevação da temperatura*
- *Distúrbios hepáticos*
- *Hepatite infecciosa*
- *Icterícia*
- *Hipertireoidismo*
- *Desnutrição*
- *Esteatorréia*
- *Deficiência de vitamina K*

Fatores exógenos:

As interações medicamentosas em que ocorrem com COUMADIN estão relacionadas abaixo pela classe da droga e por drogas específicas.

Classes de Drogas:

- *Inibidor da 5-lipoxigenase*
- *Estimulantes Adrenérgicos Centrais*
- *Redutores do Uso Abusivo de álcool*
- *Analgésicos*
- *Anestésicos Inalatórios*
- *Antiandrogênicos*

- *Antiarrítmicos^a*
- *Antibióticos^a: Aminoglicosídeos (orais), Cefalosporínicos parenterais, Macrolídeos, Diversos, Alta dose de penicilínicos intravenosos, Quinolonas (fluorquinolonas), Sulfonamidas de ação prolongada, Tetraciclínas*
- *Anticoagulantes*
- *Anticonvulsivantes^a*
- *Antidepressivos^a*
- *Antimaláricos*
- *Antineoplásicos^a*
- *Antiparasíticos/ Antimicrobianos*
- *Drogas com Efeitos Antiplaquetários*
- *Drogas Antitireóide^a*
- *Bloqueadores Beta-Adrenérgicos*
- *Colelitólíticos*
- *Antidiabéticos Orais*
- *Diuréticos^a*
- *Medicamentos Fúngicos Sistêmicos^a*
- *Agentes para Acidez Gástrica e Úlcera Péptica^a*
- *Agentes Procinéticos Gastrintestinais*
- *Agentes para Colite Ulcerativa*
- *Agentes de Tratamento de Gota*
- *Agentes Hemorreológicos*
- *Drogas Hepatotóxicas*
- *Hiperglicêmicos*
- *Anti-hipertensivos emergenciais*
- *Hipnóticos^a*
- *Hipolipidêmicos^a*
- *Resinas de Ligação ao Ácido Biliar^a*
- *Derivados do Ácido Fólico*
- *Inibidores da HMG-CoA Redutase^a*
- *Antagonista do Receptor de Leucotrieno*
- *Inibidores da Monoamina Oxidase*
- *Narcóticos de ação prolongada*
- *Antiinflamatórios Não Esteroidais*
- *Psicoestimulantes*
- *Pirazolonas*
- *Salicilatos*
- *Inibidores Seletivos de Recaptação de Serotonina*
- *Esteróides Adrenocorticais^a*
- *Esteróides Anabólicos (Derivados de 17-Alquil Testosterona)*
- *Trombolíticos*
- *Drogas para Tratamento da Tireóide*
- *Antituberculosos^a*
- *Uricosúricos*
- *Vacinas*
- *Vitaminas^a*

^aForam relatados aumentos e reduções das respostas à TP/INR

Drogas Específicas Relatadas:

- *acetaminofeno*
- *ácido aminosalicílico*

- ácido etacrínico
- álcool^b
- alopurinol
- ácido acetilsalicílico
- azitromicina
- capecitabina
- cefamandol
- cefazolina
- cefoperazona
- cefotetan
- cefoxitina
- ceftriaxona
- celecoxib
- cerivastatina
- ciclofosfamida^b
- cimetidina
- ciprofloxacina
- cisaprida
- claritromicina
- clofibrato
- cloranfenicol
- cloridrato de amiodarona
- clorpropamida
- colestiramina^b
- danazol
- dextrano
- dextrotiroxina
- diazoxida
- diclofenaco
- dicumarol
- diflunisal
- disulfiram
- doxiciclina
- eritromicina
- fenofibrato
- fenoprofeno
- hidrato de cloral^b
- quenodiol
- superdosagem de COUMADIN
- ácido mefenâmico
- ácido nalidíxico
- cetoprofeno
- cetorolaco
- cloridrato de moricizina^b
- fluconazol
- fluoruracila
- fluoxetina
- flutamida
- fluvastatina
- fluvoxamina
- genfibrozila
- glucagon

- *halotano*
- *heparina*
- *ibuprofeno*
- *ifosfamida*
- *indometacina*
- *itraconazol*
- *levamisol*
- *levofloxacina*
- *levotiroxina*
- *liotironina*
- *lovastatina*
- *metildopa*
- *metilfenidato*
- *metimazol*^b
- *metronidazol*
- *miconazol*
- *naproxeno*
- *neomicina*
- *norfloxacina*
- *ofloxacina*
- *olsalazina*
- *omeprazol*
- *oxaprozina*
- *oximetolona*
- *paroxetina*
- *pomada de metilsalicilato (uso tópico)*
- *vacina contra o vírus da gripe*
- *ativador de plasminogênio de tecido (t-PA)*
- *estanozolol*
- *estreptoquinase*
- *fenilbutazona*
- *fenitoína*^b
- *penicilina G intravenosa*
- *pentoxifilina*
- *piperacilina*
- *piroxicam*
- *prednisona*^b
- *propafenona*
- *propiltiouracila*^b
- *propoxifeno*
- *propranolol*
- *quinidina*
- *quinina*
- *ranitidina*^b
- *rofecoxib*
- *sertralina*
- *sinvastatina*
- *sulfametizol*
- *sulfametoxazol*
- *sulfinpirazona*
- *sulfisoxazol*
- *sulindac*

- tamoxifeno
- tetraciclina
- ticarcilina
- ticlopidina
- tireóide
- tolbutamida
- tramadol
- trimetoprim/ sulfametoxazol
- uroquinase
- valproato
- vitamina E
- zafirlukast
- zileuton

Também: outras medicações que afetam os elementos sangüíneos que podem modificar a hemostasia.

Deficiências nutricionais.

Clima quente prolongado.

Determinações não confiáveis de TP/INR.

^b Foram relatados aumentos e reduções das respostas à TP/INR.

Os seguintes fatores, isoladamente ou em combinação, podem ser responsáveis pela REDUÇÃO da resposta de TP/INR:

Fatores endógenos:

- edema
- resistência hereditária à cumarina
- hiperlipemia
- hipotireoidismo
- síndrome nefrótica

Fatores exógenos:

As interações medicamentosas em potencial com COUMADIN estão relacionadas abaixo pela classe da droga e por drogas específicas.

Classes de Droga

- Inibidores de Esteróides Cortical Adrenal
- Antiácidos
- Ansiolíticos
- Antiarrítmicos^c
- Antibióticos^c
- Anticonvulsivantes^c
- Antidepressivos^c
- Anti-histamínicos
- Antineoplásicos^c
- Antipsicóticos
- Drogas Antitireóide^c
- Barbitúricos
- Diuréticos^c
- Suplementos Nutricionais Entéricos
- Medicamentos Fúngicos Sistêmicos^c
- Agentes para Acidez Gástrica e Úlcera Péptica^c
- Hipnóticos^c

- *Hipolipidêmicos^c*
- *Resinas de Ligação ao Ácido Biliar^c*
- *Inibidores da HMG-CoA Redutase^c*
- *Imunossupressores*
- *Contraceptivos Orais, Contendo Estrógeno*
- *Moduladores Seletivos de Receptor de Estrógeno*
- *Esteróides Adrenocorticais^c*
- *Antituberculosos^c*
- *Vitaminas^c*

Drogas Específicas Relatadas

- *álcool^d*
- *aminoglutetimida*
- *amobarbital*
- *atorvastatina*
- *azatioprina*
- *butabarbital*
- *butalbital*
- *carbamazepina*
- *hidrato de cloral^d*
- *clordiazepóxido*
- *clortalidona*
- *colestiramina^d*
- *clozapina*
- *corticotropina*
- *cortisona*
- *Subdosagem de COUMADIN*
- *ciclofosfamida^d*
- *dicloxacilina*
- *etclorvinol*
- *glutetimida*
- *griseofulvina*
- *haloperidol*
- *meprobamato*
- *6-mercaptopurina*
- *metimazol^d*
- *cloridrato de moricizina^d*
- *nafcilina*
- *paraldeído*
- *pentobarbital*
- *fenobarbital*
- *fenitoína^d*
- *prednisona^d*
- *primidona*
- *propiltiouracila^d*
- *raloxifeno*
- *ranitidina^d*
- *rifampina*
- *secobarbital*
- *espironolactona*
- *sucralfato*
- *trazodona*

- vitamina C (alta dose)
- vitamina K

Também: dieta alta em vitamina K.

Determinações não confiáveis de TP/INR.

^d Foram relatados aumentos e reduções das respostas à TP/INR.

Uma vez que o paciente pode ficar exposto a uma combinação dos fatores acima, o efeito final de COUMADIN sobre a resposta de TP/INR pode ser imprevisível. Portanto, o monitoramento mais freqüente da TP/INR é recomendável. As medicações de interação desconhecida com cumarinas devem receber atenção especial. Quando o uso dessas medicações for iniciado ou interrompido, o monitoramento mais freqüente da TP/INR é recomendável.

Foi relatado que a administração concomitante de varfarina e ticlopidina pode estar associada à hepatite colestática.

Medicamentos Fitoterápicos: *Deve-se ter cautela quando medicamentos fitoterápicos) forem administrados concomitantemente com COUMADIN. Existem poucos estudos adequados e bem controlados que avaliam o potencial de interações metabólicas e/ou farmacológicas entre os fitoterápicos e COUMADIN. Devido à ausência de padronização na fabricação das preparações fitoterápicas, a quantidade de princípios ativos pode variar. Isto pode comprometer ainda mais a capacidade de avaliar as interações e efeitos em potencial sobre a anticoagulação. Recomenda-se monitorar a resposta do paciente com determinações adicionais de TP/INR ao iniciar ou interromper o uso de fitoterápicos.*

Os fitoterápicos específicos que, segundo relatos, afetam a terapia com COUMADIN incluem os seguintes:

- Bromelaínas, Danshen, Dong Quai (Angelica sinensis), alho e Ginkgo biloba estão mais freqüentemente associados a um AUMENTO dos efeitos de COUMADIN.

- A coenzima Q₁₀ (ubidecarenona) e a erva-de-São-João estão mais freqüentemente associadas a uma REDUÇÃO dos efeitos de COUMADIN.

Alguns fitoterápicos podem causar episódios de sangramento quando administrados isoladamente (por exemplo, alho e Ginkgo biloba) e podem ter propriedades anticoagulantes, antiplaquetárias e/ou fibrinolíticas. Espera-se que esses efeitos sejam aditivos aos efeitos anticoagulantes de COUMADIN. Em contrapartida, outros fitoterápicos podem apresentar propriedades coagulantes quando administrados isoladamente ou podem reduzir os efeitos de COUMADIN.

Alguns fitoterápicos que podem afetar a coagulação estão relacionados abaixo para fins de referência; no entanto, essa lista não deve ser considerada totalmente abrangente. Muitos fitoterápicos possuem vários nomes populares e nomes científicos. São apresentados os nomes botânicos comuns mais amplamente reconhecidos.

Fitoterápicos que contêm cumarinas com efeitos anticoagulantes em potencial:

- Alfafa
- Angélica (Dong Quai)
- Semente de anis
- Arnica
- Assa-fétida
- Bogbean ¹
- Boldo
- Buchu
- Cápsico ²
- Cássia ³
- Aipo
- Camomila (dos Alemães e Romana)
- Dente-de-leão ³
- Feno-grego

- Castanha-da-índia
- Rábano-rústico
- Alcaçuz³
- Úlmaria¹
- Urtiga
- Salsa
- Flor de Maracujá
- Prickly Ash (do Norte)
- Quássia
- Trevo Vermelho
- Trevo-de-cheiro
- Feno-de-cheiro
- Fava-de-cheiro
- Cenoura selvagem
- Alface selvagem

Fitoterápicos diversos com propriedades anticoagulantes:

- Bodelha (Fucus)
- Pau d'arco

Fitoterápicos que contém salicilato e/ou propriedades antiplaquetárias:

- Agrimônia⁴
- Aloe Gel
- Aspen
- Cimicífuga
- Black Haw
- Bogbean¹
- Cássia³
- Trevo
- Dente-de-leão³
- Feverfew
- Alho⁵
- Salsaparrilha Alemã
- Gengibre
- Ginkgo Biloba
- Ginseng (Panax)⁵
- Alcaçuz³
- Úlmaria¹
- Cebola⁵
- Policosanol
- Álamo
- Sênega
- Tamarindo
- Salgueiro
- Gualtéria

Fitoterápicos com propriedades fibrinolíticas:

- Bromelaínas
- Cápsico²
- Alho⁵
- Ginseng (Panax)⁵
- Nicotinato de Inositol

- Cebola ⁵

Fitoterápicos com propriedades coagulantes:

- Agrimônia ⁴
- Goldenseal Hidraste
- Visco
- Milefólio

¹ Contém cumarinas e salicilato.

² Contém cumarinas e possui propriedades fibrinolíticas.

³ Contém cumarinas e possui propriedades antiplaquetárias.

⁴ Contém salicilato e possui propriedades coagulantes.

⁵ Possui propriedades antiplaquetárias e fibrinolíticas.

Efeito Sobre Outras Drogas: As cumarinas também podem afetar a ação de outras drogas. Os agentes hipoglicêmicos (clorpropamida e tolbutamida) e os anticonvulsivantes (fenitoína e fenobarbital) podem se acumular no organismo como resultado da interferência em seu metabolismo ou excreção.

Pacientes com Risco Especial: Uma vez que COUMADIN é uma droga de faixa ou índice terapêutico estreito, deve-se ter cautela quando a varfarina sódica for administrada a certos pacientes, por exemplo, pacientes idosos ou debilitados ou quando administrada em qualquer situação ou condição física em que houver risco adicional de hemorragia.

Injeções intramusculares (I.M.) de medicações concomitantes devem ser limitadas às extremidades superiores que permitem o fácil acesso para compressão manual, inspeções quanto à presença de sangramento e uso de bandagens de pressão.

Deve-se ter cautela quando COUMADIN (ou varfarina) for administrado concomitantemente com antiinflamatórios não esteroidais (AINES), incluindo o ácido acetilsalicílico, de modo a garantir que nenhuma alteração da dosagem de anticoagulante seja necessária. Além das interações medicamentosas específicas que podem afetar a TP/INR, os AINES, incluindo o ácido acetilsalicílico, podem inibir a agregação plaquetária e podem causar sangramento gastrointestinal, ulceração péptica e/ou perfuração.

A resistência adquirida ou hereditária à varfarina deve ser considerada se grandes doses diárias de COUMADIN forem necessárias para manter a TP/INR do paciente dentro da faixa terapêutica normal.

REAÇÕES ADVERSAS

Os potenciais eventos adversos com COUMADIN podem incluir:

- Hemorragia fatal ou não fatal de qualquer tecido ou órgão. Essa é uma consequência do efeito anticoagulante. Os sinais, sintomas e gravidade irão variar de acordo com a localização e o grau ou extensão do sangramento. As complicações hemorrágicas podem se manifestar na forma de paralisia; parestesia; dor de cabeça, dor no peito, no abdômen, nas articulações, músculos ou outro tipo de dor; tontura; falta de ar, dificuldade de respirar ou engolir; sudorese sem explicação; fraqueza; hipotensão; ou choque sem explicação. Portanto, a possibilidade de hemorragia deve ser considerada ao se avaliar a condição de qualquer paciente que apresente anticoagulação e queixas que não indicam um diagnóstico claro. O sangramento durante a terapia com anticoagulante nem sempre está relacionado à TP/INR. (ver: **SUPERDOSE – Tratamento**).

- O sangramento que ocorre quando a TP/INR está dentro da faixa terapêutica garante a investigação diagnóstica, pois pode revelar uma lesão anteriormente não suspeita, por exemplo, um tumor, úlcera, etc.

- Necrose da pele e de outros tecidos. (ver **ADVERTÊNCIAS**).

- As reações adversas relatadas de forma não freqüente incluem: reações de hipersensibilidade/alérgicas, microembolização sistêmica do colesterol, síndrome dos dedos roxos, hepatite, lesão hepática colestática, icterícia, elevação das enzimas hepáticas, vasculite, edema, febre, erupção cutânea, dermatite, incluindo erupções com bolhas, urticária, dor abdominal incluindo cólicas, flatulência/timpanismo, fadiga, letargia, mal-estar, astenia, náusea, vômito, diarreia, dor, dor de cabeça, tontura, alteração do paladar, prurido, alopecia, intolerância ao frio e parestesia, incluindo a sensação de frio e calafrios.

Raros eventos de calcificação traqueal ou traqueobrônquica foram relatados em associação à terapia prolongada com varfarina. A significância clínica desse evento é desconhecida.

Priapismo foi associado à administração do anticoagulante; no entanto, uma relação causal não foi estabelecida.

SUPERDOSE

Sinais e Sintomas: Sangramento anormal suspeito ou não evidente (por exemplo, surgimento de sangue nas fezes ou na urina, hematúria, sangramento menstrual excessivo, melena, petéquias, hematomas excessivos ou exsudação persistente de lesões superficiais) são manifestações precoces de anticoagulação além de um nível seguro e satisfatório.

Tratamento: A anticoagulação excessiva, com ou sem sangramento, pode ser controlada pela interrupção da terapia com COUMADIN e, se necessário, pela administração oral ou parenteral de vitamina K₁. (Vide as recomendações que acompanham as preparações de vitamina K₁ antes do uso).

Esse uso de vitamina K₁ reduz a resposta à subsequente terapia com COUMADIN. Os pacientes podem retornar à condição trombótica observada antes do tratamento após a rápida reversão de uma TP/INR prolongada. A retomada da administração de COUMADIN reverte o efeito da vitamina K e uma TP/INR terapêutica pode novamente ser obtida através do cuidadoso ajuste posológico. Se a rápida anticoagulação for indicada, a heparina pode ser preferível como terapia inicial.

Se o sangramento menor evoluir para um sangramento importante, administrar 5 a 25 mg (e, em casos raros, até 50 mg) de vitamina K₁ por via parenteral. Em situações emergenciais de hemorragia grave, os fatores de coagulação podem retornar ao nível normal através da administração de 200 a 500 mL de sangue total fresco ou plasma fresco congelado, ou ainda através da administração de complexo de Fator IX comercialmente disponível.

O risco de hepatite e de outras doenças virais está associado ao uso desses hemoderivados; o complexo de Fator IX também está associado a um maior risco de trombose. Portanto, essas preparações devem ser utilizadas somente em episódios de sangramento excepcionais ou que representem risco à vida após a superdose com COUMADIN.

As preparações purificadas de Fator IX não devem ser utilizadas, pois não podem aumentar os níveis de protrombina, de Fator VII e de Fator X que também são reduzidos juntamente com os níveis de Fator IX como resultado do tratamento com COUMADIN. Pode ser também administrada uma papa de hemácias em caso de perda significativa de sangue. As infusões de sangue ou plasma devem ser cuidadosamente monitoradas a fim de evitar a precipitação de edema pulmonar em pacientes idosos ou pacientes com problemas cardíacos.

ARMAZENAGEM

Este medicamento deve ser protegido da umidade e da luz, e ser mantido em local com temperatura ambiente, de preferência entre 15°C e 30°C.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

REFERÊNCIAS

1. Poller, L: Laboratory Control of Anticoagulant Therapy. Seminars in Thrombosis and Hemostasis. Vol 12. No. 1, pp 13-19, 1986.

2. Hirsh, J.: Is the Dose of Warfarin Prescribed by American Physicians Unnecessarily High Arch Int Med, Vol. 147, pp. 769-771, 1987.
3. Cook, D.J., Guyatt, H.G., Laupacis, A., Sackett, D.L.: Rules of Evidence and Clinical Recommendations on the Use of Antithrombotic Agents. Chest ACCP Consensus Conference on Antithrombotic Therapy Chest. Vol 102 (Suppl), pp. 305§-311§, 1992.
4. Hirsh, J., Dalen, J., Deykin, D., Poller, L; Oral Anticoagulants Mechanism of Action, Clinical Effectiveness, and Optimal Therapeutic Range. Chest ACCP Consensus Conference on Antithrombotic Therapy. Chest, Vol. 102 (Suppl), pp. 312§-325§, 1992
5. Hirsh, J., M.D., F.C.C.P.; Hamilton Civic Hospitals Research Center, Hamilton, Ontario, Personal Communication.

*****nº do lote, data de fabricação e data de validade: vide cartucho.**

*****VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**

Reg. MS – 1.0180.0280

Farm. Bioq. Responsável:
Dra Tathiane Aogui de Souza
CRF-SP nº 26.655

Fabricado por:
Bristol-Myers Squibb Holdings Pharma LTDA
Manati- Porto Rico

Importado por, Embalado por, Distribuído por:
BRISTOL-MYERS SQUIBB FARMACÊUTICA S.A.
Rua Carlos Gomes, 924 – Santo Amaro – São Paulo – SP
CNPJ 56.998.982/0001-07 – Indústria Brasileira

***Serviço de Atendimento ao Consumidor
***0800 727 6160
***sac.brz@bms.com
***www.bristol.com.br

24/05/08