



WARFARIN

(varfarina sódica)

União Química Farmacêutica Nacional S.A

Comprimido
5 mg

WARFARIN

varfarina sódica



Comprimido

IDENTIFICAÇÃO DO PRODUTO

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÕES

Comprimido 5 mg: embalagem contendo 10 ou 30 comprimidos.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO:

Cada comprimido contém:

varfarina sódica.....5 mg

Excipientes: amido, lactose monoidratada, corante vermelho ponceau 4R, estearato de magnésio e água purificada.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

WARFARIN é indicado para a prevenção primária e secundária do tromboembolismo venoso, na prevenção do embolismo sistêmico em pacientes com prótese de válvulas cardíacas ou fibrilação atrial e na prevenção do acidente vascular cerebral, do infarto agudo do miocárdio e da recorrência do infarto. Os anticoagulantes orais também estão indicados na prevenção do embolismo sistêmico em pacientes com doença valvular cardíaca.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Fibrilação atrial (FA)

Em cinco estudos clínicos prospectivos, randomizados e controlados, envolvendo 3.711 pacientes com FA não reumática, a varfarina sódica reduziu significativamente o risco de tromboembolismo sistêmico, incluindo acidente vascular cerebral (ver 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 sangramentos importantes nesses estudos clínicos variou de 0,6 a 2,7% (vide Tabela 1). ^(1, 2, 3, 4, 5)

Tabela 1: Estudos clínicos sobre a varfarina sódica em pacientes com FA não reumática. *

Estudo	Nº de pacientes		PTR	RNI	Tromboembolismo		Sangramento importante (%)	
	Pacientes tratados com varfarina	Pacientes controles			Redução do risco (%)	Valor de <i>p</i>	Pacientes tratados com varfarina	Pacientes controles
AFASAK ⁽¹⁾	335	336	1,5-2,0	2,8-4,2	60	0,027	0,6	0,0
SPAF ⁽²⁾	210	211	1,3-1,8	2,0-4,5	67	0,01	1,9	1,9
BAATAF ⁽³⁾	212	208	1,2-1,5	1,5-2,7	86	< 0,05	0,9	0,5
CAFA ⁽⁴⁾	187	191	1,3-1,6	2,0-3,0	45	0,25	2,7	0,5
SPINAF ⁽⁵⁾	260	266	1,2-1,5	1,4-2,8	79	0,001	2,3	1,5
*Todos os resultados dos estudos com a varfarina <i>versus</i> controle se basearam na análise por intenção-de-tratar; incluíram acidente vascular cerebral sistêmico e tromboembolismo sistêmico e excluíram acidente vascular cerebral hemorrágico e ataque isquêmico transitório. PTR = (<i>prothrombin ratio</i> , relação de protrombina); RNI = Razão (ou Índice) de Normalização Internacional								

Estudos em pacientes com FA e estenose mitral sugerem um benefício anticoagulante com o uso de varfarina.

Infarto do miocárdio

O estudo WARIS (Estudo de Recidiva de Infarto com varfarina) foi um estudo duplo-cego, randomizado, envolvendo 1.214 pacientes, em duas a quatro semanas após o infarto, tratados com varfarina até uma RNI-alvo de 2,8 a 4,8. O desfecho primário foi uma combinação entre a mortalidade total e a recidiva de infarto. Foi avaliado um desfecho secundário de eventos vasculares cerebrais. O tempo médio de acompanhamento dos pacientes foi de trinta e sete meses. Os resultados de cada desfecho separadamente, incluindo uma análise de morte vascular, são apresentados na Tabela 2. ⁽⁶⁾

Tabela 2: Análise dos desfechos de eventos separados.

Evento	varfarina (N=607)	Placebo (N=607)	RR (IC 95%)	% Redução do Risco (valor de <i>p</i>)
Acompanhamento total pacientes-ano	2.018	1.944		
Mortalidade total	94 (4,7/100 pa)	123 (6,3/100 pa)	0,76 (0,60, 0,97)	24 (<i>p</i> =0,030)
morte vascular	82 (4,1/100 pa)	105 (5,4/100 pa)	0,78 (0,60, 1,02)	22 (<i>p</i> =0,068)
Recidiva de IM	82 (4,1/100 pa)	124 (6,4/100 pa)	0,66 (0,51, 0,85)	34 (<i>p</i> =0,001)
Evento vascular cerebral	20 (1,0/100 pa)	44 (2,3/100 pa)	0,46 (0,28, 0,75)	54 (<i>p</i> =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 com válvulas cardíacas mecânicas e protéticas, o intervalo sem ocorrência de tromboembolismo foi considerado significativamente maior nos pacientes tratados com varfarina sódica isoladamente, em comparação aos pacientes tratados com a associação dipiridamol/ácido acetilsalicílico ($p < 0,005$) e pentoxifilina/ácido acetilsalicílico ($p < 0,05$) (ver Tabela 3). ⁽⁷⁾

Tabela 3 - Estudo clínico prospectivo, randomizado, aberto e de controle positivo, de varfarina sódica em pacientes com válvulas cardíacas mecânicas protéticas.

Evento	Pacientes tratados com		
	varfarina sódica	dipiridamol/ácido acetilsalicílico	pentoxifilina/ácido acetilsalicílico
Tromboembolismo	2,2/100 pa	8,6/100 pa	7,9/100 pa
Sangramento importante	2,5/100 pa	0,0/100 pa	0,9/100 pa
pa = paciente por ano			

Em um estudo clínico prospectivo aberto, comparando a terapia de intensidade moderada (RNI de 2,65) *versus* a terapia de alta intensidade (RNI de 9,0) com varfarina sódica, em 258 pacientes portadores de válvulas cardíacas mecânicas protéticas, os casos de tromboembolismo 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 (ver Tabela 4). ⁽⁸⁾

Tabela 4 - Estudo clínico prospectivo e aberto de varfarina em pacientes com válvulas cardíacas mecânicas protéticas.

Evento	Terapia de intensidade moderada com varfarina (RNI 2,65)	Terapia de alta intensidade com varfarina (RNI 9,0)
Tromboembolismo	4,0/100 pa	3,7/100 pa
Sangramento importante	0,95/100 pa	2,1/100 pa
pa = paciente por ano		

Em um estudo clínico randomizado com 210 pacientes, comparando dois tratamentos de intensidades diferentes com varfarina sódica (RNI de 2,0 a 2,25 *versus* RNI 2,5 a 4,0) por um período de três meses após a substituição do tecido da válvula cardíaca, os casos de tromboembolismo 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). Hemorragias importantes ocorreram em 4,6% dos pacientes na terapia de maior intensidade, quando comparadas a nenhuma complicação na terapia de menor intensidade. ⁽⁹⁾

Referências bibliográficas

1. Petersen P, Boysen G, Godtfredsen J, Andersen ED, Andersen B. Placebo-controlled, randomized trial of warfarin and aspirin for prevention of thromboembolic complications in chronic atrial fibrillation. The Copenhagen AFASAK study. *Lancet* 1989 Jan 28;1:175-9 (AFASAK Study).
2. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Study. Final results. *Circulation*. 1991 Aug;84(2):527-39 (SPAF Study).
3. The effect of low-dose warfarin on the risk of stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation. The Boston Area Anticoagulation Trial for Atrial Fibrillation Investigators. *N Engl J Med*. 1990 Nov 29;323(22):1505-11 (BAATAF Study).
4. Connolly SJ, Laupacis A, Gent M, Roberts RS, Cairns JA, Joyner C. Canadian Atrial Fibrillation Anticoagulation (CAFA) Study. *J Am Coll Cardiol* 1991 Aug;18:349-55.
5. Ezekowitz MD, Bridgers SL, James KE, Carliner NH, Colling CL, Gornick CC, Krause-Steinrauf H, Kurtzke JF, Nazarian SM, Radford MJ. Warfarin in the prevention of stroke associated with nonrheumatic atrial fibrillation. Veterans Affairs Stroke Prevention in Nonrheumatic Atrial Fibrillation Investigators. *N Engl J Med* 1992 Nov 12;327:1406-12 (SPINAF Study).
6. Smith P, Arnesen H, Holme I. The effect of warfarin on mortality and reinfarction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1990;323:147-52 (WARIS Study).
7. Mok CK, Boey J, Wang R, *et al*. Warfarin versus dipyridamole-aspirin and pentoxifylline-aspirin for prevention of prosthetic valve thromboembolism: a prospective randomized clinical trial. *Circ*. 1985;72:1059-1063.
8. Saour JN, Sieck JO, Mamo LA, Gallus AS. Trial of different intensities of anticoagulation in patients with prosthetic heart valves. *N Engl J Med*. 1990;322:428-432.
9. Turpie AG, Hirsh J, Gunstensen J, Nelson H, Gent M. Randomized comparison to two intensities of oral anticoagulant therapy after tissue heart valve replacement. *Lancet*. 1988;331:1242-1245.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

A varfarina atua 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. A vitamina K é um cofator essencial para a síntese pós-ribossômica dos fatores de coagulação dependentes dela. A vitamina K promove a biossíntese de resíduos do ácido gama-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, redução e regeneração da vitamina K1-epóxido.

O efeito de anticoagulação geralmente ocorre em vinte e quatro horas após a administração de WARFARIN. No entanto, a ocorrência do efeito anticoagulante máximo pode demorar de setenta e duas a noventa e seis horas. A duração da ação de uma dose única de WARFARIN é de dois a cinco dias. Seus efeitos podem se tornar mais evidentes com a manutenção do tratamento, de acordo com a sobreposição dos efeitos de cada dose administrada. O efeito do WARFARIN depende diretamente das meias-vidas dos fatores de coagulação dependentes de vitamina K e proteínas anticoagulantes afetadas: Fator II: sessenta horas; VII: quatro a seis horas; IX: vinte e quatro horas e X: quarenta e oito a setenta e duas horas, e proteínas C e S são de, aproximadamente, oito e trinta horas, respectivamente.

Farmacocinética

Absorção

A varfarina é praticamente absorvida por completo após a administração oral, sendo a concentração sérica máxima geralmente atingida nas primeiras quatro horas.

Distribuição

A varfarina tem um volume de distribuição aparente relativamente pequeno, de 0,14 L/kg aproximadamente. A fase de distribuição, que dura de seis a doze horas, pode ser percebida após a administração oral de uma solução aquosa. Aproximadamente 99% da droga é ligada às proteínas plasmáticas.

Metabolismo

A varfarina é estereosseletivamente metabolizada por enzimas microssômicas hepáticas do citocromo P-450 (CYP450) em metabólitos hidroxilados inativos (via predominante), e por redutases em metabólitos reduzidos (álcoois de varfarina), com atividade anticoagulante mínima. Os metabólitos da varfarina identificados incluem a d-hidrovarfarina, dois álcoois diastereoisômeros e 4-, 6-, 7-, 8- e 10-hidroxivarfarina. As isoenzimas do citocromo P-450 envolvidas no metabolismo da varfarina incluem a 2C9, 2C19, 2C8, 2C18, 1A2 e 3A4. O CYP2C9, uma enzima polimórfica, é provavelmente a principal forma do P-450 hepático humano que modula a atividade anticoagulante *in vivo* da varfarina. Pacientes com uma ou mais variações dos alelos da isoenzima 2C9 apresentam um *clearance* da S-varfarina diminuído.

Excreção

A meia-vida terminal da varfarina após uma dose única é, aproximadamente, uma semana. No entanto, a meia-vida efetiva varia de vinte a sessenta horas, com uma média de aproximadamente quarenta 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 trinta e sete a oitenta e nove horas, ao passo que a meia-vida da S-varfarina varia de vinte e uma a quarenta e três horas. Estudos com a droga marcada radioativamente demonstraram que até 92% da dose administrada por via oral é recuperada na urina, principalmente sob a forma de metabólitos. Uma quantidade muito pequena de varfarina não metabolizada é excretada na urina. A excreção urinária ocorre na forma de metabólitos.

Pacientes idosos

Os pacientes com idade igual ou superior a 60 anos parecem apresentar uma resposta de Razão Normalizada Internacional (RNI) 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, mas pode ser devida à combinação de fatores farmacocinéticos e farmacodinâmicos. Informações limitadas sugerem que não há diferença no *clearance* da S-varfarina. No entanto, pode haver uma discreta redução no *clearance* da R-varfarina nos pacientes idosos em comparação com os 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.

Disfunção renal

Pacientes com disfunção renal têm maior propensão para diátese hemorrágica. Pacientes com disfunção renal que fazem tratamento com varfarina devem monitorar a RNI cuidadosamente.

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.

4. CONTRAINDICAÇÕES

- Durante as primeiras 24 horas antes ou após cirurgia ou parto.
- Gravidez, especialmente durante o primeiro trimestre, devido à possibilidade de má formação fetal. A administração a gestantes em estágios mais avançados está associada à hemorragia fetal e aumento na taxa de aborto.
- Aborto incompleto.
- Doenças hepáticas ou renais graves.
- Hemorragias.
- Hipertensão arterial grave não controlada.
- Endocardite bacteriana.
- Aneurisma cerebral ou aórtico.
- Hemofilia.
- Doença ulcerativa ativa do trato gastrointestinal.
- Feridas ulcerativas abertas.
- Hipersensibilidade a qualquer um dos componentes da fórmula.

Uso durante a gravidez

Se administrado no primeiro trimestre da gravidez, WARFARIN pode causar pontilhado ósseo no feto e anormalidades faciais e do sistema nervoso central, que também podem se desenvolver após administração no segundo e terceiro trimestres. A administração a gestante, em estágios mais avançados da gravidez, está associada à hemorragia fetal e aumento da taxa de aborto.

Categoria X de risco na gravidez: em estudos em animais e mulheres grávidas, o fármaco provocou anomalias fetais, havendo clara evidência de risco para o feto que é maior do que qualquer benefício possível para a paciente.

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

A varfarina é reconhecidamente teratogênica.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

- WARFARIN não deve ser administrado a pacientes que apresentem sangramento ativo. Em geral, não deve ser prescrito a pacientes com risco de hemorragia, embora possa ser usado com extrema precaução.
- Os idosos e pacientes com deficiência de vitamina K requerem cuidado especial, assim como aqueles com hipertireoidismo.
- Se houver interação medicamentosa com outro fármaco e risco de hemorragia grave, um deles deve ser suspenso.
- Em caso de suspeita de alteração do efeito do fármaco, a atividade anticoagulante deve ser cuidadosamente monitorada, a fim de se aumentar ou diminuir a sua dose, se necessário. O período crítico é aquele em que pacientes estabilizados com um anticoagulante iniciam o tratamento com um fármaco interagente ou quando se retira o fármaco interagente em pacientes antes estabilizados com a interação medicamentosa.

- Em caso de perda ou ganho de peso, o ajuste de dosagem deve ser considerado.

Uso em idosos

A administração de varfarina em idosos deve ser realizada com muita cautela e monitoramento frequente.

Uso durante a lactação

Com base na publicação de dados de quinze mulheres lactantes, a varfarina não foi detectada no leite humano. Dentre os quinze lactentes, seis apresentaram tempo de protombina dentro da faixa esperada. No entanto, o tempo de protombina não foi alcançado nos outros nove. Os lactentes devem ser monitorados quanto ao aparecimento de hematomas e sangramentos. Os efeitos em bebês prematuros não foram avaliados. Devem ser tomadas precauções quando WARFARIN for administrado a mulheres lactantes.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Interações medicamento-medicamento

Deve-se ter cuidado no uso em conjunto de qualquer fármaco em pacientes recebendo tratamento com anticoagulante oral.

- A atividade da varfarina pode ser potencializada por esteroides anabólicos (como: etilestranol, metandrostenolona, noretandolona), amiodarona, amitriptilina/nortriptilina, azapropazona, aztreonam, benzafibrato, cefamandol, cloranfenicol, hidrato de coral, cimetidina, ciprofloxacino, clofibrato, cotrimoxazol, danazol, destroproxifeno, destrotiroxina, dipiridamol, eritromicina, neomicina, feprazona, fluconazol, glucagon, metronidazol, miconazol, oxifenilbutazona, fenformina, fenilbutazona, feniramidol, quinidina, salicilatos, tolbutamida, sulfonamidas (ex: sulfafenazol, sulfonpirazona), tamoxifeno, triclofos, diflunisal, flurbiprofeno, indometacina, ácido mefenâmico, piroxicam, sulindaco e, possivelmente, outros analgésicos anti-inflamatórios, cetoconazol, ácido nalidíxico, norfloxacin, tetraciclina e outros antibióticos de largo espectro, alopurinol, dissulfiram, metilfenidato, paracetamol, fármacos para tratamento de disfunções da tireoide e qualquer fármaco potencialmente tóxico ao fígado.
- Mulheres em uso de varfarina devem consultar o médico antes do uso concomitante de creme vaginal ou supositório de miconazol, pois pode haver potencialização do efeito anticoagulante.
- Tanto a potencialização quanto a inibição do efeito anticoagulante têm sido relatadas com fenitoína, ACTH e corticosteroides.
- A colestiramina e o sulcralfato acarretam diminuição da atividade da varfarina. A colestiramina pode também diminuir a absorção de vitamina K sem, no entanto, aumentar a atividade anticoagulante da varfarina. O efeito anticoagulante pode ser diminuído pela administração de vitamina K, inclusive como constituinte de alguns alimentos, como saladas verdes.
- A atividade anticoagulante da varfarina pode ser inibida por alguns fármacos, tais como: aminoglutetimida, barbiturato, carbamazepina, etclorvinol, glutatimida, griseofulvina, dicloralfenazona, primidona, rifampicina e contraceptivos orais.

Interação medicamento-substância

A atividade anticoagulante pode também ser aumentada com grandes quantidades ou ingestão crônica de álcool, particularmente em pacientes com insuficiência hepática.

Interação medicamento-alimento

Alimentos contendo vitamina K alteram a eficácia anticoagulante.

Interação medicamento-exame laboratorial

Com exceção dos exames relacionados aos fatores da coagulação dependentes da vitamina K, que são deprimidos pela varfarina, não há referência de interferência significativa com outros exames laboratoriais.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Manter o produto em sua embalagem original e conservar em temperatura ambiente (entre 15° e 30°C); proteger da luz e umidade. O prazo de validade é de 24 meses após a data de fabricação (vide cartucho).

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Aspecto físico: comprimido rosa claro, circular, plano, sulcado.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

A posologia de WARFARIN deve ser individualizada para cada paciente, de acordo com a resposta de TP/INR (valores obtidos através de exames de sangue) do paciente ao medicamento.

Dosagem inicial

Recomenda-se que a terapia com WARFARIN seja iniciada com uma dose de 2,5 mg a 5 mg ao dia, com ajustes posológicos baseados nos resultados de TP/INR.

Manutenção

Na maioria dos pacientes, a resposta é satisfatoriamente mantida com uma dose de 2,5 a 10 mg ao dia. A flexibilidade da dosagem pode ser obtida partindo-se os comprimidos ao meio.

Dose perdida

O efeito anticoagulante de WARFARIN persiste por mais de 24 horas. Caso o paciente esqueça de tomar a dose prescrita de WARFARIN no horário marcado, esta deve ser tomada, assim que possível, no mesmo dia. No dia seguinte, a dose esquecida não deve ser adicionalmente ingerida e o tratamento deve ser seguido normalmente. A dose nunca deve ser duplicada.

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.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Hemorragia de menor ou maior intensidade pode ocorrer durante a terapia com WARFARIN, em qualquer tecido ou órgão, manifestando-se como sangramento externo ou interno, associado a sintomas e complicações dependentes do órgão ou sistema afetado.

Pode ocorrer também necrose da pele e de outros tecidos, êmbolos aterotrombóticos sistêmicos e microêmbolos de colesterol.

Algumas complicações hemorrágicas podem apresentar sinais e sintomas que não são imediatamente identificados como resultantes da hemorragia. Estas reações adversas estão marcadas na tabela abaixo com um asterisco (*).

Classe de sistemas de órgãos	Termo do MedDRA
Desordens do sistema linfático e sanguíneo	Anemia*
Desordens cardíacas	Dor no peito*, hemorragia pericárdica
Desordens endócrinas	Hemorragia da suprarrenal
Desordens oculares	Hemorragia ocular
Desordens gastrointestinais	Distensão abdominal, dor abdominal*, diarreia, disgeusia, disfagia*, flatulência, sangramento gengival, hematêmese, hematoquezia, melena, hemorragia retal, hemorragia retroperitoneal, vômito
Desordens gerais e condições no local de administração	Astenia*, calafrios, fadiga*, mal-estar*, dor*, palidez*, inchaço*
Desordens hepatobiliares	Hemorragia hepática, hepatite
Desordens do sistema imune	Reação anafilática, hipersensibilidade
Sistema musculoesquelético, tecido conjuntivo e desordens ósseas	Artralgia*, hemartrose, mialgia*
Desordens do sistema nervoso	Tonturas*, cefaleias*, hemorragia intracraniana, parestesia*, paralisia*, hematoma espinhal
Desordens psiquiátricas	Letargia
Desordens urinárias	Hematúria
Desordens do sistema reprodutor e mama	Menorragia, hemorragia vaginal
Desordens respiratórias, torácicas e mediastinais	Epistaxe, dispneia*, hemoptise, hemotórax, hemorragia pulmonar alveolar, calcificação pulmonar
Desordens do tecido subcutâneo e pele	Alopecia, dermatite, dermatite bolhosa, petéquias, prurido, erupção cutânea, necrose da pele, urticária
Desordens vasculares	Síndrome dos dedos roxos*, embolismo arterial, embolia gordurosa, hemorragia, hipotensão*, necrose, choque*, síncope*, vasculite

(*) sintomas ou condições médicas resultantes de complicações hemorrágicas.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Em caso de superdose de WARFARIN o quadro clínico esperado é de hemorragia de qualquer tecido ou órgão. Os sinais e sintomas variam de acordo com a localização e extensão do sangramento. A possibilidade de hemorragia deve ser considerada em qualquer paciente sob terapia anticoagulante que sofra quedas, quando não houver um diagnóstico óbvio.

Para correção da protrombinopenia excessiva, com ou sem sangramento, a suspensão de uma ou mais doses do medicamento pode ser suficiente. Se necessário, doses pequenas de vitamina K (2,5 a 10 mg) geralmente corrigem o distúrbio. No caso de persistência de um sangramento menor ou evolução para uma hemorragia fraca, podem ser administradas doses de 5 a 25 mg de vitamina K por via parenteral.

Caso ocorram estados protrombinopênicos ou hemorragia grave não responsivos à vitamina K, deve-se considerar a transfusão de plasma fresco congelado ou sangue total.

Em caso de dose excessiva, o paciente deverá ser encaminhado imediatamente a um serviço hospitalar.

O sangramento durante a terapia anticoagulante nem sempre se correlaciona com a atividade de protrombina. Tem ocorrido hemorragia adrenal com resultante insuficiência suprarrenal durante terapia anticoagulante.

Na insuficiência suprarrenal decorrente da hemorragia adrenal, deve ser instituída prontamente a corticoterapia por via endovenosa logo depois da confirmação do diagnóstico.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Registro MS – 1.0497.0210

UNIÃO QUÍMICA FARMACÊUTICA NACIONAL S/A

Rua Cel. Luiz Tenório de Brito, 90
Embu-Guaçu – SP – CEP: 06900-000
CNPJ: 60.665.981/0001-18
Indústria Brasileira

Farm. Resp.: Florentino de Jesus Krencas
CRF-SP: 49136

Fabricado na unidade fabril:
Trecho 1, Conjunto 11, Lote 6/12
Polo de Desenvolvimento JK
Brasília – DF – CEP: 72549-555

CNPJ: 60.665.981/0007-03
Indústria Brasileira

SAC 0800 11 1559



Anexo B
Histórico de Alteração para a Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de Bula	Versões (VP / VPS)	Apresentações relacionadas
05/11/2014	Gerado no momento do peticionamento	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	05/11/2014	Gerado no momento do peticionamento	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	05/11/2014	1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO? 2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA? 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP VPS	Comprimido 5 mg
28/07/2014	0607027/14-2	10457 – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	28/07/2014	0607027/14-2	10457 – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	28/07/2014	Versão inicial	VP VPS	Comprimido 5 mg