



Bristol-Myers Squibb Farmacêutica S.A.

BULA DO PROFISSIONAL DE SAÚDE

Coumadin

Comprimido

1 mg, 2,5 mg e 5 mg



APRESENTAÇÕES

COUMADIN (varfarina sódica) é apresentado na forma de comprimido nas concentrações de 1 mg, 2,5 mg e 5 mg em embalagem contendo 30 comprimidos.

USO ORAL

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.

Os ingredientes inativos incluem: lactose, amido e estearato de magnésio.

COUMADIN 1 mg contém ainda o corante D&C vermelho nº 6 bário laca.

COUMADIN 2,5 mg os corantes D&C amarelo nº 10 alumínio laca e FD&C azul nº 1 alumínio laca.

COUMADIN 5 mg FD&C amarelo nº 6 alumínio laca.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

COUMADIN é indicado na profilaxia e tratamento da trombose venosa^a e sua extensão, e na embolia pulmonar^b.

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

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

^a CID I82 Outra embolia e trombose venosas

^b CID I26 Embolia pulmonar

^c CID I48 Flutter e fibrilação atrial e CID I49.0 Flutter e fibrilação ventricular

^d CID I24 Outras doenças isquêmicas agudas do coração e CID I23 Algumas complicações atuais subsequentes ao infarto agudo do miocárdio

^e CID I64 Acidente vascular cerebral, não especificado como hemorrágico ou isquêmico

^f CID I74 Embolia e trombose arteriais

2. 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 tromboembolismo sistêmico incluindo acidente vascular cerebral (vide 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 Tabela 1).

Tabela 1: Estudos Clínicos sobre a varfarina em Pacientes com FA não-reumática*								
Estudo	N				Tromboembolismo		% Sangramento Importante	
	Pacientes Tratados com varfarina	Pacientes Controle	Razão de TP	RNI	% 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	0.0
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 tromboembolismo sistêmico; excluindo acidente vascular cerebral hemorrágico e ataque isquêmico transitório.

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

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 RNI alvo de 2,8 a 4,8. 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 - WARIS: Análise dos desfechos de eventos separados				
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 com válvulas cardíacas mecânicas e protéticas, o intervalo sem ocorrência de tromboembolismo foi considerado significativamente maior nos pacientes 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) (vide Tabela 3).

Tabela 3 - Estudo clínico prospectivo, randomizado, aberto e de controle positivo de varfarina em pacientes com válvulas cardíacas mecânicas protéticas			
	Pacientes tratados com		
Evento	varfarina	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 = pacientes 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 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 (vide Tabela 4).

Tabela 4 - Estudo clínico prospectivo e aberto de varfarina em pacientes com válvulas cardíacas mecânicas protéticas		
Evento	Terapia de intensidade moderada de varfarina (RNI 2,65)	Terapia de alta intensidade de varfarina (RNI 9,0)
Tromboembolismo	4,0/100 pa	3,7/100 pa
Sangramento importante	0,95/100 pa	2,1/100 pa

pa = pacientes por ano

Em um estudo clínico randomizado com 210 pacientes comparando duas intensidades de terapia com varfarina (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.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

COUMADIN é um anticoagulante que atua inibindo os fatores de coagulação dependentes da vitamina K. Quimicamente, é denominada 3-(alfa-acetonilbenzil)-4-hidroxicumarina e é uma mistura racêmica dos enantiômeros R e S.

A varfarina sódica cristalina é um clatrato de isopropanol e é apresentada como um pó branco, inodoro e cristalino que é descolorido pela luz. Esta é muito solúvel em água, livremente solúvel em álcool e muito pouco solúvel em clorofórmio e éter. A cristalização da varfarina sódica praticamente elimina traços de impurezas presentes na varfarina amorfa.

Mecanismo de ação

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 da vitamina K. 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 da regeneração da vitamina K1-epóxido.

Farmacodinâmica

Um efeito anticoagulante geralmente ocorre em 24 horas após a administração da varfarina. 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 tornar-se mais evidentes conforme os efeitos das doses diárias de manutenção se sobrepõem. Este efeito é consistente com as meias-vidas dos fatores de coagulação dependentes de vitamina K e proteínas anticoagulantes afetados: Fator II: 60 horas, VII: 4 a 6 horas, IX: 24 horas e X: 48 a 72 horas e proteínas C e S são de aproximadamente 8 e 30 horas, respectivamente.

Farmacocinética

Absorção

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

Distribuição

A varfarina é distribuída em um volume de distribuição aparente 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 oral de uma solução aquosa. Aproximadamente 99% da droga é ligada às proteínas plasmáticas.

Metabolismo

A eliminação da varfarina ocorre quase completamente pelo metabolismo. Varfarina é estereoseletivamente 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 dehidrovarfarina, 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. 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 diminuíram o *clearance* de S-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 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 devido à combinação de fatores farmacocinético e farmacodinâmico. As 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 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 estabilizados com varfarina para diversas indicações reportadas demonstrou uma necessidade diária média de varfarina de 3,3 + ou - 1,4 mg para atingir uma RNI de 2 a 2,5. Esses pacientes passaram a receber varfarina para diversas indicações. A idade do paciente 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

Pacientes com disfunção renal tem 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

COUMANDIN é contraindicado nos casos a seguir:

Gravidez

Categoria de risco na gravidez: X

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

Categoria de de risco na gravidez: D para grávidas com válvulas cardíacas mecânicas.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

COUMADIN é contraindicado em gestantes, exceto em mulheres com válvulas cardíacas mecânicas com alto risco de tromboembolismo (vide **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**).

COUMADIN pode causar dano ao feto quando administrado em mulheres grávidas. A exposição ao COUMADIN durante a gravidez causa um padrão reconhecido de mal formações congênitas maiores (embriopatia e fetotoxicidade por varfarina), hemorragia fatal ao feto e um aumento no risco de abortos espontâneos e mortalidade fetal. Se COUMADIN for utilizado durante a gravidez, ou se a paciente engravidar durante o tratamento, a paciente deve ser informada do risco potencial para o feto (vide **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**).

Tendências à hemorragia ou discrasia sanguínea;

Cirurgia recente ou possibilidade de cirurgia relacionada à: sistema nervoso central; olhos; cirurgia que resulta em grandes superfícies abertas (vide **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**) ;

Tendências à sangramento associado à ulceração ativa ou sangramento evidente relacionado à: trato gastrointestinal, geniturinário ou respiratório; hemorragia do sistema nervoso central; aneurismas cerebrais ou dissecação da aorta; pericardite e efusões pericárdicas; ou endocardite bacteriana;

Ameaça de aborto, eclampsia e pré-eclampsia.

Pacientes não supervisionados com condições associadas à alto potencial de não adesão ao tratamento.

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

Hipersensibilidade à varfarina ou a qualquer outro componente deste produto (vide 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

Diversos: anestesia regional de grande porte, anestesia de bloqueio lombar, hipertensão maligna.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Hemorragia

COUMADIN pode causar sangramento maior ou fatal, com maior probabilidade de ocorrerem no primeiro mês de terapia. Os fatores de risco para sangramento incluem alta intensidade de anticoagulação (RNI > 4), idade igual ou superior a 65 anos, histórico de RNI altamente variável, histórico de sangramento gastrointestinal, hipertensão, doença vascular cerebral, anemia, câncer, trauma, insuficiência renal, determinados fatores genéticos (vide 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS) e terapia de longa duração com varfarina.

Um RNI superior a 4.0 parece não oferecer benefício terapêutico adicional na maioria dos pacientes e está associado com maior risco de sangramento patológico.

Realizar determinações periódicas de RNI em todos pacientes tratados com COUMADIN. Os pacientes com alto risco de sangramento podem se beneficiar de um acompanhamento mais frequente do RNI, ajuste cuidadoso da dose de acordo com o RNI desejado, e uma menor duração do tratamento conforme a condição clínica. No entanto, a manutenção do RNI em nível terapêutico não elimina o risco de sangramentos.

Medicamentos, alterações na dieta e outros fatores afetam os níveis de RNI alcançados com a terapia de COUMADIN. Realizar determinações de RNI mais frequentes quando iniciar ou interromper o uso de outros medicamentos, inclusive fitoterápicos ou quando for alterada a dosagem destes medicamentos (vide 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS).

Instruir os pacientes sobre medidas preventivas para minimizar o risco de sangramento e relatar sinais e sintomas de sangramento.

Necrose tecidual

Necrose e/ou gangrena da pele e outros tecidos é um risco raro, mas grave (<0,1%). A necrose pode estar associada com trombose local e usualmente aparece dentro de poucos dias do início da terapia com COUMADIN. Em casos graves de necrose, tratamento através de debridamento ou amputação do tecido afetado, membro, mama, ou do pênis tem sido relatado.

Avaliação clínica cuidadosa é necessária para determinar se a necrose é causada por uma doença subjacente. Embora vários tratamentos da necrose tenham sido experimentados, nenhum deles foi considerado uniformemente eficaz. Descontinuar a terapia com COUMADIN se ocorrer necrose. Considerar tratamentos alternativos se for necessário continuar a terapia de anticoagulação.

Êmbolos ateróticos sistêmicos e microêmbolos de colesterol

A terapia de anticoagulação com COUMADIN pode aumentar a liberação de êmbolos de placa ateromatosa.

Êmbolos ateróticos sistêmicos e microêmbolos de colesterol podem estar presentes com uma variedade de sinais e sintomas dependendo do local da embolização. Os órgãos viscerais mais comumente envolvidos são os rins seguidos pelo pâncreas, baço e fígado. Alguns casos evoluíram para necrose ou morte. Uma síndrome distinta resultante de microembolia nos pés é conhecida como “síndrome dos dedos roxos”. Discontinue a terapia com COUMADIN se esse fenômeno for observado. Considerar tratamentos alternativos se for necessário continuar a terapia de anticoagulação.

Trombocitopenia induzida por heparina

COUMADIN não deve ser utilizado como terapia inicial em pacientes com trombocitopenia induzida por heparina (TIH) e com trombocitopenia induzida por heparina com síndrome trombótica (em inglês HITTS). Casos de isquemia de membros, necrose e gangrena ocorreram em pacientes com TIH e HITTS quando o tratamento com heparina foi interrompido e a terapia com varfarina iniciada ou continuada. Em alguns pacientes, as sequelas incluíram a amputação da área envolvida e/ou morte. O tratamento com COUMADIN pode ser considerado após contagem de plaquetas normalizada.

Gravidez

COUMADIN é contraindicado em mulheres grávidas, exceto em mulheres grávidas com válvulas mecânicas cardíacas com alto risco de tromboembolismo e para as quais os benefícios de COUMADIN superam os riscos. COUMADIN pode causar dano ao feto quando administrado em mulheres grávidas.

A exposição ao COUMADIN durante a gravidez pode causar um padrão reconhecido de malformações congênitas maiores (embriopatia por varfarina), hemorragia fatal ao feto e um aumento no risco de abortos espontâneos e mortalidade fetal. Os efeitos de COUMADIN no desenvolvimento e reprodução não foram avaliados em animais. Se varfarina for utilizado durante a gravidez, ou se a paciente engravidar durante o tratamento, a paciente deve ser informada do risco potencial para o feto.

Em humanos, a varfarina atravessa a placenta, e a concentração sérica do feto pode igualar a concentração materna. A exposição ao COUMADIN durante o primeiro trimestre da gravidez causa um padrão reconhecido de malformações congênitas em aproximadamente 5% dos fetos expostos.

Casos de embriopatia por varfarina é caracterizada por hipoplasia nasal com ou sem pontilhado epifisário (condrodysplasia punctata) e retardo no crescimento (incluindo baixo peso ao nascer).

Anormalidades do sistema nervoso central e oculares também foram relatadas, incluindo displasia da dorsal média caracterizada por agenesia do corpo caloso, malformação de Dandy-Walker, atrofia cerebelar média e displasia ventral média caracterizada por atrofia óptica.

Houve relatos de retardamento mental, cegueira, esquizencefalia, microcefalia, hidrocefalia e outros eventos adversos da gravidez foram reportados após exposição à varfarina no segundo e terceiro trimestres da gravidez.

A exposição ao COUMADIN durante a gravidez pode causar perda do feto, defeitos de nascimento ou morte fetal. O planejamento da gravidez com mulheres em idade fértil que estão em terapia com COUMADIN deve ser discutido.

A terapia anticoagulante aumenta o risco de complicações de sangramento materno. A exposição fetal aos anticoagulantes combinado com o trauma do parto pode ocasionar hemorragia nos recém-nascidos.

Uso durante a gravidez em mulheres com válvulas cardíacas mecânicas

COUMADIN pode causar dano ao feto quando administrado em mulheres grávidas. **Embora COUMADIN seja contraindicado durante a gravidez, os benefícios potenciais do uso de COUMADIN podem superar os riscos para mulheres grávidas com válvulas cardíacas mecânicas com alto risco de tromboembolismo.** Nestas situações individuais, a decisão de iniciar ou continuar a terapia com COUMADIN deve ser revista com a paciente, considerando os riscos e benefícios específicos relativos a situação médica da paciente, assim como as diretrizes médicas atuais. A exposição ao COUMADIN durante a gravidez pode causar um padrão reconhecido de malformações congênitas maiores (embriopatia e fetotoxicidade por varfarina), hemorragia fatal ao feto e um aumento no risco de abortos espontâneos e mortalidade fetal. Se varfarina for utilizado durante a gravidez, ou se a paciente engravidar durante o tratamento, a paciente deve ser informada do risco potencial para o feto

Categoria de risco na gravidez: X

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

Categoria de risco na gravidez: D para grávidas com válvulas cardíacas mecânicas.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

Lactação

Com base na publicação de dados com 15 mulheres lactantes, a varfarina não foi detectada no leite humano. Entre os 15 recém nascidos, 6 lactentes documentaram tempo de protombina dentro da faixa esperada. No entanto, o tempo de protombina não foi alcançado para os demais 9 lactentes. 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 COUMADIN for administrado a mulheres lactantes.

Outros fatores que podem influenciar a resposta a terapia com COUMADIN incluem:

- Insuficiência hepática grave a moderada;**
- Doenças infecciosas ou distúrbios da microbiota intestinal: sprue, terapia com antibióticos;**
- Cateteres vesicais de longa duração;**
- Hipertensão grave a moderada;**

- **Deficiência da resposta anticoagulante mediada pela proteína C:** COUMADIN reduz a síntese dos anticoagulantes naturais, proteína C e proteína S. Deficiências hereditárias ou adquiridas de proteína C ou do seu co-fator, a proteína S, foram associadas à necrose tecidual após a administração de varfarina. 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 tecidual nesses pacientes.

- **Cirurgia ocular:** nas cirurgias de catarata, COUMADIN está associado com um aumento significativo de complicações menores de agulha afiada e bloqueio de anestesia local, mas não com complicações hemorrágicas operatórias com potencial dano à visão. Como a interrupção da terapia com COUMADIN ou redução na dose pode levar a sérias complicações tromboembólicas, a decisão de descontinuar o uso de COUMADIN antes de uma cirurgia ocular relativamente menos invasiva e complexa, como cirurgia de lente, deve ser baseada nos riscos da terapia anticoagulante contra os benefícios.

- **Policitemia vera, vasculite e diabetes mellitus;**

- **Estado nutricional fraco;**

- **Deficiência de vitamina K;**

- **Aumento da ingestão de vitamina K ;**

- **Resistência hereditária a varfarina.**

Carcinogênese, Mutagênese, Comprometimento da Fertilidade

Não foram conduzidos estudos de carcinogenicidade e mutagenicidade com COUMADIN. Os efeitos reprodutivos de COUMADIN em animais não foram avaliados. O uso de varfarina durante a gravidez pode estar associada com o desenvolvimento de mal formações fetais em humanos.

Tratamento durante procedimentos odontológicos e cirúrgicos

Alguns procedimentos odontológicos ou cirúrgicos podem necessitar da interrupção ou alteração de dose no tratamento com COUMADIN. Considerar os riscos e benefícios quando COUMADIN for descontinuado, mesmo que por um curto período de tempo. Determinar o RNI imediatamente 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 de dose de COUMADIN para manter o RNI no limite inferior da faixa terapêutica pode permitir com segurança a anticoagulação contínua.

Uso pediátrico

Estudos adequados e bem controlados com COUMADIN não foram conduzidos em populações pediátricas e a dosagem ideal, segurança e eficácia nestes pacientes são desconhecidas. O uso pediátrico de COUMADIN é baseado nos dados e recomendações para adultos, e dados pediátricos limitados disponíveis de estudos observacionais e registro de pacientes. Os pacientes pediátricos em tratamento com COUMADIN devem evitar qualquer atividade ou esporte que possa resultar em lesão traumática.

O desenvolvimento do sistema hemostático em lactentes e crianças resulta em uma mudança na fisiologia da trombose e na resposta a anticoagulantes. A dosagem de varfarina na população pediátrica varia de acordo com a idade do paciente, sendo que os lactentes requerem a maior dose em mg/kg para manter os

RNI alvos e os adolescentes a menor dose em mg/kg. Por causa da variação na dose requerida de varfarina com a idade, medicações concomitantes, dieta e condições médicas existentes, alcançar e manter a faixa de RNI-alvo pode ser difícil em pacientes pediátricos e, portanto, determinações de RNI mais frequentes são recomendadas.

As taxas de sangramento variaram de população de pacientes e centro de cuidados clínicos em estudos observacionais pediátricos e registro de pacientes. Lactentes e crianças em suplementação nutricional de vitamina K, incluindo fórmulas infantis podem ser resistentes a terapia com varfarina, enquanto que lactentes recebendo leite humano podem ser sensíveis a terapia com varfarina.

Uso geriátrico

Pacientes a partir de 60 anos de idade parecem apresentar uma resposta de RNI maior que a esperada aos efeitos anticoagulantes da varfarina. 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 são recomendadas a pacientes idosos (vide **8. POSOLOGIA E MODO E USAR**).

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Vários fatores, isolados ou em combinação, incluindo alterações na medicação, fitoterápicos e dieta, podem influenciar na resposta do paciente aos anticoagulantes, incluindo varfarina.

Os medicamentos 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 alguns medicamentos podem interagir através de um ou mais mecanismos.

O monitoramento de RNI deve ser realizado com maior frequência quando iniciado ou interrompido o uso de outros medicamentos, incluindo fitoterápicos, ou quando houver alteração na dosagem desses medicamentos mesmo aqueles usados por um curto período de tempo (por exemplo: antibióticos, antifúngicos, corticosteróides).

Consulte a bula de todos os medicamentos administrados concomitantemente para obter mais informações sobre interações com COUMADIN ou reações adversas relacionadas a sangramento.

Fatores endógenos que afetam o RNI:

Os fatores a seguir são responsáveis por aumentar a resposta RNI: diarreia, desordens hepáticas, estado nutricional pobre, esteatorreia, ou deficiência de vitamina K.

Os fatores a seguir são responsáveis por diminuir a resposta RNI: aumento na ingestão de vitamina K ou resistência hereditária a varfarina.

Interações com CYP450

As isoenzimas CYP450 envolvidas no metabolismo da varfarina incluem CYP2C9, 2C19, 2C8, 2C18, 1A2 e 3A4. O mais potente enantiômero da varfarina, enantiômero S, é metabolizado pela CYP2C9 enquanto o enantiômero R é metabolizado pela CYP1A2 e 3A4.

- Inibidores de CYP2C9, 1A2, e/ou 3A4 tem o potencial de aumentar o efeito (aumento RNI) da varfarina devido ao aumento de exposição a varfarina.
- Indutores de CYP2C9, 1A2 e/ou 3A4 tem o potencial de diminuir os efeitos (diminuir RNI) da varfarina devido a diminuição da exposição da varfarina.

Exemplos de inibidores e indutores da CYP2C9, 1A2 e/ou 3A4 estão descritos na Tabela 5. No entanto, esta lista não deve ser considerada totalmente abrangente. Portanto, consulte a bula de todos os medicamentos administrados concomitantemente para obter maiores informações sobre potenciais interações com CYP450. A potencial inibição e indução da CYP450 deve ser considerada quando iniciar, interromper ou alterar a dosagem de medicamentos utilizados concomitantemente. Monitorar cuidadosamente o RNI se drogas indutoras ou inibidoras da CYP2C9, 1A2 e/ou 3A4 forem administradas concomitantemente.

Tabela 5 - Exemplos de interações do CYP450 com a varfarina		
ENZIMA	INIBIDORES	INDUTORES
CYP2C9	amiodarona, capecitabina, cotrimoxazol, etravirina, fluconazol, fluvastatina, fluvoxamina, metronidazol, miconazol, oxandrolona, sulfonpirazona, tigeciclina, voriconazol, zafirlucaste	aprepitanto, bosentana, carbamazepina, fenobarbital, rifampicina
CYP1A2	aciclovir, alopurinol, cafeína, cimetidina, ciprofloxacino, dissulfiram, enoxacina, famotidina, fluvoxamina, metoxsaleno, mexiletina, norfloxacino, contraceptivos orais, fenilpropanolamina, propafenona, propranolol, terbinafina, tiabendazol, ticlopidina, verapamil, zileuton	montelucaste, moricizina, omeprazol, fenobarbital, fenitoína, tabagismo
CYP3A4	alprazolam, amiodarona, amlodipina, amprenavir, atorvastatina, aprepitanto, atazanavir, bicalutamida, cimetidina, cilostazol, ciprofloxacino, claritromicina, conivaptana, ciclosporina, darunavir/ ritonavir, diltiazem, eritromicina, fluconazol, fluoxetina, fluvoxamina, fosamprenavir, imatinib, indinavir, isoniazida, itraconazol, cetozonazol, lopinavir/ ritonavir, nefazodona, nelfinavir, nilotinib, contraceptivos orais, posaconazol, ranitidina, ranolazina, ritonavir, saquinavir, telitromicina, tipranavir, voriconazol, zileuton	armodafinil, amprenavir, aprepitanto, bosentana, carbamazepina, efavirenz, etravirina, modafinil, nafcilina, fenitoína, pioglitazona, prednisona, rifampicina, rufinamida

Medicamentos que aumentam o risco de sangramento

Sabe-se que medicamentos pertencentes a classes específicas aumentam o risco de sangramento, conforme listado abaixo. Devido ao fato destes medicamentos aumentarem o risco de sangramento quando administrados concomitante com a varfarina, deve-se monitorar cuidadosamente pacientes em tratamento com qualquer um destes medicamentos e com o COUMADIN.

- Anticoagulantes
- Agentes antiplaquetários

- Trombolíticos
- Agentes anti-inflamatórios não esteroidais
- Inibidores da recaptação de serotonina

Tabela 6: Medicamentos que podem aumentar o risco de sangramento	
Classe	Drogas específicas
Anticoagulantes	argatrobana, dabigatrana, bivalirudina, desirudina, heparina, lepirudina, rivaroxabana, apixabana
Agentes antiplaquetários	aspirina, cilostazol, clopidogrel, dipiridamol, prasugrel, ticlopidina
Agentes anti-inflamatórios não-esteroidais	celecoxibe, diclofenaco, diflunisal, fenoprofeno, ibuprofeno, indometacina, cetoprofeno, ceterolaco, ácido mefenâmico, naproxeno, oxaprozina, piroxicam, sulindaco
Inibidores da recaptação de serotonina	citalopram, desvenlafaxina, duloxetine, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, milnaciprano, paroxetina, sertralina, venlafaxina, vilazodone

Antibióticos e antifúngicos

Houveram relatos de alterações no RNI em pacientes recebendo varfarina e antibióticos ou antifúngicos, mas estudos clínicos farmacocinéticos não tem apresentado efeitos consistentes destes agentes nas concentrações plasmáticas de varfarina.

Monitorar cuidadosamente o RNI quando iniciar ou interromper a administração de antibióticos ou antifúngicos em pacientes em tratamento com COUMADIN.

Medicamentos que afetam a RNI

Os medicamentos que podem interagir com COUMADIN e aumentar a RNI incluem:

Classe terapêutica	Droga específica reportada
Sistema cardiovascular	
Antiarrítmicos	
classe Ia	quinidina
classe Ic	propafenona
classe III	amiodarona
Agentes anti-hipertensivos	
agentes beta-bloqueadores	propranolol
Antitrombóticos	
antiagregantes	
tienopirinas	prasugrel, ticlopidina
antagonista da glicoproteína IIb/IIIa	abciximabe, tirofiban
anticoagulantes	
grupo heparina	heparina

inibidores diretos da trombina	argatrobana, bivalirudina, desirudina, lepirudina
trombolíticos	estreptoquinase, alteplase
Diuréticos	
derivados do ácido ariloxiacético	ácido etacrínico, ácido tienílico
Vasodilatador periférico	
derivados de purina	pentoxifilina
Vasodilatadores	benziodarona
fibratos	bezafibrato, clofibrato, ciprofibrato, fenofibrato, genfibrozila
inibidores da HMG CoA redutase	atorvastatina, fluvastatina, lovastatina, pravastatina, rosuvastatina, sinvastatina
Outros	ezetimiba
Sistema gastrointestinal	
Antiácidos	
antagonistas do receptor- H_2	cimetidina, ranitidina
inibidores da bomba de prótons	esomeprazol, lansoprazol, omeprazol, pantoprazol, rabeprazol
Colelitólitos	quenodiol
Agentes procinéticos	cisaprida
Agentes anti-inflamatório intestinais	olsalazina
Sistema músculo-esquelético	
Agentes antigotosos	
inibidores da produção de ácido úrico	alopurinol
uricosúricos	benzbromarona, sulfinpirazona
Sistema nervoso	
Antidepressivos	
inibidores da monoamina oxidase	desvenlafaxina, duloxetina, venlafaxina
inibidores da recaptação de serotonina e norepinefrina	citalopram, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina
inibidores da recaptação seletiva de serotonina	viloxazina, trazodona
Antiepiléticos	
derivados de ácido graxo	ácido valproico, valproato
derivados de hidantoína	fosfenitoína, fenitoína

Agentes antiparkinsonianos	
agentes dopaminérgicos	entacapona, tolcapona, ropinirol
Agentes para tratamento de demências	ginkgo biloba, memantina
Estimulantes centrais	metilfenidato
Hipnóticos	
aldeídos e derivados	hidrato de cloral
derivados de piperidinediona	glutetimida
Sistema Respiratório	
Terapias de doenças obstrutivas da via respiratória	
antagonistas de receptores de leucotrienos	zafirlucaste
Supressores da tosse	
alcalóides opiáceos e derivados	noscapina
outros	oxolamina
Sistema endócrino	
Corticoide	
glucocorticoides	dexametasona, metilprednisolona, prednisona
Hormônios sexuais	
estrógenos	tibolona
antiestrogênicos	tamoxifeno, toremifeno
progestógenos	medroxiprogesterona, megestrol
andrógenos	testosterona
antiandrogênicos	bicalutamida, flutamida, nilutamida
antigonadotrópicos	danazol
esteróides anabólicos	metandienona, oxandrolona, oximetolona, estanozolol
Antidiabéticos	
incretinomiméticos	exenatida
Agentes hiperglicemiantes	glucagon
Terapias da tireóide	
hormônio tireoidiano	levotiroxina, liotironina, tiroide
agentes antitireoidianos	metimazol, propiltiouracila
Sistema genitourinário	
Antiespasmódicos urinários	tolterodina
Drogas hipertróficas prostáticas benignas	
antagonistas alfa-adrenoceptor	tansulosin

Sistema imune	
Imunossupressores seletivos	leflunomida
Infecções	
Antibacterianos	
penicilina	amoxicilina, benzilpenicilina, penicilina G, piperacilina, ticarcilina
cefalosporina	cefaclor, cefamandol, cefazolina, cefixime, cefotetana, cefonicida, cefotiam, cefoxitina, ceftriaxona, cefuroxima
tetraciclina	doxiciclina, tetraciclina, tigeciclina
macrolídeos	azitromicina, claritromicina, eritromicina, roxitromicina, telitromicina
aminoglicosídeos	neomicina
quinolonas	ciprofloxacino, levofloxacino, ácido nalidixico, moxifloxacino, norfloxacino, pefloxacino, ofloxacino
sulfonamidas	sulfadoxina, sulfafurazol, sulfametizol, sulfametoxazol/ trimetoprima, sulfisoxazol
agentes antituberculosos	ácido aminossalicílico, isoniazida
anfenícois	cloranfenicol
glicopeptídeos	vancomicina
Antimicóticos	
derivados imidazólicos	miconazol
derivados triazólicos	econazol, fluconazol, cetoconazol, itraconazol, voriconazol
Antiparasíticos	
biguanidas	proguanil
derivados nitroimidazólico	metronidazol, nimorazol, tinidazol
metanolquinolinas	quinina
Antivirais	
inibidores da transcriptase reversa não-nucleosídicos	delavirdina, efavirenz, etravirina, nevirapina
inibidores da protease	atazanavir, ritonavir
Inflamação e dor	
Analgésicos	
anilídios	acetaminofem (paracetamol)
ácido salicílico e derivados	aspirina (ácido acetilsalicílico), diflunisal
opioides	propoxifeno, tramadol
Anti-inflamatórios não esteroidais	
derivados de ácido acético	diclofenaco, indometacina, cetoarolaco, sulindaco

derivados de ácido propionico	fenoprofeno, ibuprofeno, cetoprofeno, naproxeno, oxaprozina
coxibes	celecoxibe, etoricoxibe, lumiracoxibe, rofecoxibe
fenamatos	ácido mefenâmico, ácido meclofenâmico
oxicams	lornoxicam, piroxicam
outros	glucosamina
Antineoplásicos	
Agentes alquilantes	
análogos da mostarda de nitrogênio	ciclofosfamida, ifosfamida
derivados da platina	carboplatina
Antimetabólicos	
análogos da pirimidina	capecitabina, fluoruracila, tegafur
Inibidores microtubulares	
taxanos	paclitaxel
Anticorpos monoclonais	
	trastuzumabe
Inibidores da topoisomerase	
	etoposídeo
Inibidores da tirosina quinase	
	erlotinibe, gefitinibe, imatinibe, sorafenibe
Outros	
	romidepsin, vorinostate
Vacinas	
	vacina da influenza
Vitaminas	
	vitamina E
Outros	
	álcool, cloreto de benzetônio, , dissulfiram, pomada metilsalicilato, pomada salicilato de trolamina, orlistate

Medicamentos que podem interagir com COUMADIN e diminuir PT/RNI incluem:

Classe terapêutica	Droga específica reportada
Sistema cardiovascular	
Antiarrítmicos classe Ia	disopiramida
Diuréticos	
antagonista aldosterona	espirolactona
sulfonamidas	clortalidona
Agentes modificantes de lipídeos	
sequestrantes de ácido biliar	colestiramina, colessevelam

Agentes anti-hipertensivos arterial pulmonar	bosentana
Outros	ubiquinona (ubidecarenona)
Sistema gastrintestinal	
Antiácidos	
antagonistas do receptor- H_2	ranitidina
outros	sucralfato
Antieméticos	
antagonista NK_1	aprepitanto, fosaprepitanto
Sistema nervoso	
Antidepressivos	
outros	trazodona
Antiepiléticos	
barbituatos e derivados	fenobarbital, primidona
carboximidas	carbamazepina
hidatoínas	fenitoína
Antipsicóticos	
butirefenonas	haloperidol
Anxiolíticos	
benzodiazepínicos	clordiazepóxido
Hipnóticos	
barbitúricos	butobarbital, pentobarbital, secobarbital
Sistema endócrino	
Corticoide	
glucocorticoide	cortisona, prednisona
Hormônios sexuais	
contraceptivos orais	contendo estrogênio
moduladores seletivos de estrogênio	lasofoxifeno, raloxifeno
Terapia da tireóide	
agentes antitireoidianos	metimazol, propiltiouracila
Hormônios pituitários	
ACTH	corticotropina
Inibidores de Enzima	aminoglutetimida
Sistema imune	
Imunoestimulantes	

interferons	alfa peginterferona 2b
Imunossupressores	
inibidores de calcineurina	ciclosporina
outros	azatioprina
Infecções	
Antibacterianos	
penicilinas	dicloxacilina, nafcilina
agentes antituberculosos	rifampicina, rifapentina
Antimicóticos	
antibióticos	griseofulvina
Antivirais	
nucleosídeos e nucleotídeos	ribavirina
inibidores da transcriptase reversa não-nucleosídicos	efavirenz, nevirapina
inibidores da protease	darunavir, ritonavir
Inflamação e dor	
Anti-inflamatórios não esteroidais	
Outros	glucosamina
Antineoplásicos	
Agentes alquilantes	ciclofosfamida
Antimetabólicos	mercaptopurina
Outros	mitotano
Vitaminas	
	vitamina C
	vitamina K
Outros	
	álcool, etretinato, isotretinoína

Medicamentos Fitoterápicos e alimentos

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.

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 estes efeitos sejam aditivos aos efeitos anticoagulantes do COUMADIN. Por outro lado, alguns fitoterápicos podem diminuir os efeitos de COUMADIN (por exemplo, coenzima Q₁₀, erva de São João e ginseng). Alguns fitoterápicos e alimentos podem interagir com COUMADIN através da interação com CYP450 (por exemplo, echinacea, suco de toranja (*grapefruit*), ginkgo, goldenseal, erva de São João).

Deve-se monitorar a resposta do paciente com determinações adicionais da RNI quando iniciar ou descontinuar o uso de fitoterápicos.

Alguns fitoterápicos que podem afetar coagulações são listados abaixo para referência, no entanto, esta lista não deve ser considerada totalmente abrangente. Muitos fitoterápicos possuem vários nomes populares e nomes científicos. Estão listados os nomes de fitoterápicos comuns mais amplamente reconhecidos.

Fitoterápicos que contêm cumarinas com efeitos anticoagulantes em potencial		
Agrimônia ^a Angélica (Dong Quai) Semente de anis Arnica Assa-fétida Bogbean ^b Boldo Buchu Cápsico ^c Cássia ^d	Aipo Camomila (dos Alemães e Romana) Dente-de-leão ^d Feno-grego Castanha-da-índia Rábano-rústico Alcaçuz ^d Úlmaria ^b Urtiga	Flor de Maracujá Prickly Ash (do Norte) Quássia Trevo Vermelho Trevo-de-cheiro Feno-de-cheiro Fava-de-cheiro

Fitoterápicos diversos com propriedades anticoagulantes		
Bodelha (<i>Fucus vesiculosus</i>)	Pau d'arco	

Fitoterápicos que contêm salicilato e/ou propriedades antiplaquetárias		
Agrimônia ^a Aspen Cimicífuga Bogbean ^b Cássia ^d Trevo Oxicoco	Dente-de-leão ^d Feverfew Alho ^e Gengibre <i>Ginkgo biloba</i> Ginseng (Panax) ^e Alcaçuz ^d	Úlmaria ^b Policosanól Tamarindo Salgueiro Gualtéria Milefólio

Fitoterápicos com propriedades fibrinolíticas		
Bromelaínas Cápsico ^c	Alho ^e Ginseng (Panax) ^e	

Danshen (Salvia miltiorrhiza)		
Fitoterápicos com propriedades coagulantes		
Alfafa Agrimônia ^a	Vegetais Verdes Erva de São João (<i>Hypericum perforatum</i>)	

^a Contém cumarinas e possui propriedades antiplaquetárias e pode apresentar propriedades coagulantes devido a possibilidade de conter vitamina K.

^b Contém cumarinas e salicilato.

^c Contém cumarinas e possui propriedades fibrinolíticas.

^d Contém cumarinas e possui propriedades antiplaquetárias.

^e Possui propriedades antiplaquetárias e fibrinolíticas.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar em temperatura ambiente (entre 15° e 30°C), protegido da luz e da umidade.

Prazo de validade: até 24 meses a partir da data de fabricação.

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

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

Características físicas e organolépticas

1 mg – comprimido de cor rosa, redondo, com depressões dos dois lados (biconvexo), caracteristicamente matizado. Em uma das faces apresenta sulco com gravação do nome Coumadin e 1 mg, o outro lado apresenta-se plano.

2,5 mg – comprimido de cor verde, redondo, com depressões dos dois lados (biconvexo), caracteristicamente matizado. Em uma das faces apresenta sulco com gravação do nome Coumadin e 2,5 mg, o outro lado apresenta-se plano.

5 mg – comprimido de cor pêssego, redondo, com depressões dos dois lados (biconvexo), caracteristicamente matizado. Em uma das faces apresenta sulco com gravação do nome Coumadin e 5 mg, o outro lado apresenta-se plano.

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 e a administração de COUMADIN deve ser individualizada para cada paciente de acordo com a resposta de RNI do paciente à droga. A posologia deve ser ajustada com base no RNI do paciente e

na condição a ser tratada. Consulte as últimas diretrizes baseadas em evidências clínicas práticas do American College of Chest Physicians (ACCP) para auxiliar na determinação da duração e intensidade da terapia anticoagulante com COUMADIN (vide **11. REFERÊNCIAS**).

Tromboembolismo Venoso (incluindo trombose venosa profunda (TVP) e embolia pulmonar (EP)): as evidências clínicas disponíveis indicam que um RNI de 2,0 a 3,0 é suficiente na profilaxia e tratamento do tromboembolismo venoso e minimiza o risco de hemorragia associada aos RNIs mais elevadas. Em pacientes com fatores de risco de tromboembolismo venoso recorrente, incluindo insuficiência venosa, trombofilia hereditária, tromboembolismo 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 um RNI moderadamente alto (2,0 a 4,5) ou RNI baixo (1,4 a 3,0). Houve uma redução significativa dos sangramentos menores com um RNI baixo. 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 um RNI de 2,0 a 3,0 pode ser utilizado 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 um RNI de 2,5 a 3,5 por tempo prolongado. 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 próximo ao limite inferior da faixa terapêutica de RNI.

Válvulas Cardíacas Mecânicas e Bioprotéticas: em pacientes com válvulas cardíacas mecânicas, é recomendada profilaxia por tempo indeterminado com varfarina, mantendo o RNI entre 2,5 a 3,5. Em pacientes com válvulas cardíacas bioprotéticas, segundo os dados limitados, o *American College of Chest Physicians* recomenda a terapia com varfarina até um RNI 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 tromboembolismo prévio, deve-se considerar a terapia mais prolongada.

Embolia Sistêmica Recorrente: em casos em que o risco de tromboembolismo é grande, como em pacientes com embolia sistêmica recorrente, pode ser necessário um nível de RNI maior.

Dosagem Inicial: a dosagem inicial adequada de COUMADIN varia muito para diferentes pacientes. Nem todos os fatores responsáveis pela variabilidade da dose de varfarina são conhecidos, e a dose inicial é influenciada por fatores clínicos, incluindo idade, raça, peso corporal, sexo, medicações concomitantes, e co-morbidades; e fatores genéticos.

A dosagem de COUMADIN para cada paciente deve ser determinada através de monitoramento constante da resposta de RNI e consideração da indicação a ser tratada. O uso rotineiro de altas doses de ataque não é recomendado, pois pode aumentar a incidência de complicações hemorrágicas e de outras complicações, e não oferece uma proteção mais rápida contra a formação de trombos. Menores doses iniciais e de manutenção são recomendadas a pacientes com risco aumentado de hemorragia (como por exemplo, idosos ou pacientes debilitados, pacientes com insuficiência hepática ou falência cardíaca congestiva, pacientes em tratamento concomitante com outras medicações conhecidas por aumentarem a

sensibilidade a varfarina, pacientes de grupos étnicos específicos e pacientes com risco aumentado de complicações hemorrágicas devido a outros fatores)(vide **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**). 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 RNI.

Manutenção: na maioria dos pacientes é satisfatoriamente mantida com uma dose entre 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 RNI 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 em dobro no dia seguinte para compensar a dose esquecida, mas entrar em contato com seu médico.

Monitoramento do RNI para alcançar uma anticoagulação ótima:

COUMADIN é uma droga que apresenta uma janela terapêutica estreita, e sua ação pode ser afetada por vários fatores como outras drogas e quantidade de vitamina K na dieta. Portanto, a anticoagulação deve ser cuidadosamente monitorada durante a terapia com COUMADIN. Após a administração da dose inicial, determinar o RNI diariamente até que esta estabilize na faixa terapêutica. Após a estabilização, manter a dosagem dentro da faixa terapêutica através da determinação periódica do RNI. A frequência de determinação do RNI deve ser baseada na situação clínica do paciente, mas intervalos de 1 a 4 semanas entre as determinações são geralmente aceitáveis. Realizar testes adicionais do RNI quando outros produtos de varfarina são intercambiados com COUMADIN, bem como, sempre que outros medicamentos são iniciados, descontinuados, ou tomados de forma irregular.

A heparina, um medicamento comumente administrado concomitante a terapia com COUMADIN, aumenta o RNI (vide **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR E 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**).

Determinações do tempo de coagulação (TC) e do tempo de sangramento (TS) não são medidas eficazes de monitorização da terapia de COUMADIN.

Conversão a partir da terapia com heparina:

Uma vez que o efeito anticoagulante de COUMADIN não é alcançado por vários dias, a heparina é inicialmente preferida para atingir uma rápida anticoagulação. Durante a terapia inicial com COUMADIN, a interferência na anticoagulação com heparina geralmente não é clinicamente significativa. A conversão para COUMADIN pode iniciar concomitantemente com a terapia com heparina ou pode ser feita a qualquer momento. Para garantir que a anticoagulação terapêutica se mantenha de forma ininterrupta, é recomendável que a terapia com a dose integral de heparina seja mantida até que se atinja nível terapêutico com COUMADIN. Via de regra, a dose de COUMADIN será sobreposta com a de heparina por 4 a 5 dias. A partir da obtenção do nível terapêutico do RNI, o uso de heparina pode ser interrompido.

COUMADIN pode aumentar o teste de tempo de tromboplastina parcial ativado (aPTT), mesmo na ausência de heparina. Uma grave elevação (>50 segundos) do aPTT, com um RNI na faixa desejada, foi identificada e indicou maior risco de hemorragia pós-operatória.

Uma vez que a heparina pode afetar o RNI, pacientes que recebem tanto heparina como COUMADIN devem ser monitorados para a determinação do RNI 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.

Pacientes com insuficiência renal

Embora não seja necessário ajuste de dose para os pacientes com insuficiência renal, monitoramento mais frequente pode ser necessário para manter a dosagem de varfarina dentro da faixa terapêutica em pacientes com função renal comprometida.

Para segurança e eficácia desta apresentação, o COUMADIN não deve ser administrado por vias não recomendadas. A administração deve ser somente pela via oral.

Uso, manuseio e descarte

Deve-se utilizar procedimento adequado no manuseio e descarte de medicamentos potencialmente perigosos. Diversos guias relacionados a este tema foram publicados. Profissionais de saúde que estiverem grávidas devem evitar exposição aos comprimidos esmagados ou quebrados. (vide: 4. CONTRAINDICAÇÕES e 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

9. REAÇÕES ADVERSAS

Hemorragia (vide 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES e 10. SUPERDOSE);

Hemorragia, de sangramento menor a severo (incluindo episódios fatais), pode ocorrer durante a terapia com COUMADIN. A hemorragia pode ocorrer em qualquer tecido ou órgão, manifestando-se como sangramento externo ou interno com sintomas e complicações associadas.

Tipicamente os sistemas corporais a seguir podem ser afetados:

- trato gastrointestinal superior (sangramento gengival, hematêmese) ou trato gastrointestinal inferior (mela, hematoquezia, sangramento renal). Hemorragia retroperitoneal também pode ocorrer.
- trato respiratório (epistaxe, hemoptise), incluindo casos raros de hemorragia pulmonar alveolar.
- trato genitourinário (hematúria, sangramento vaginal, menorragia).
- pele (contusão, equimose, e petéquias).

Também podem ocorrer hemorragia do sistema nervoso central, incluindo hemorragia intracraniana ou hematoma espinhal, hemorragia ocular, intra-ocular, pleural pericardial, adrenal e hepática.

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 (*).

- Necrose da pele e de outros tecidos (vide 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).
- Êmbolos aterotrombóticos sistêmicos e microêmbolos de colesterol (vide 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

As reações adversas a seguir, foram reportadas da experiência de pós-comercialização com varfarina. Como estas reações são relatadas voluntariamente por uma população de dimensão incerta, nem sempre é possível estimar com segurança as suas frequências. As reações adversas são apresentadas por classes de sistemas de órgãos, frequência e termo preferido pelo MedDRA, usando as seguintes categorias de frequência: muito comum ($\geq 1/10$), comum ($\geq 1/100$, $<1/10$), incomum ($\geq 1/1000$, $<1/100$), rara ($\geq 1/10000$, $<1/1000$), muito rara ($<1/10000$) e desconhecido (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis). Esta tabela foi elaborada de acordo com as recomendações dos Grupos de Trabalho CIOMS III e V e guias da Comissão Europeia sobre Resumo das Características do Medicamento.

Classe de Sistemas de Órgãos	Frequência	Termo MedDRA
Desordens do sistema linfático e sanguíneo	Comum	anemia*
Desordens cardíacas	Comum	dor no peito*
	Muito rara	,hemorragia pericardial
Desordens endócrinas	Muito rara	hemorragia adrenal
Desordens oculares	Comum	hemorragia ocular
Desordens gastrointestinais	Comum	, dor abdominal*, diarreia, disgeusia, , sangramento gengival, náusea,, hemorragia retal, , vômito
	Incomum	distensão abdominal, disfagia*, flatulência, hematemese, hematoquezia, melena
	Rara	Hemorragia retroperitoneal
Desordens gerais e condições no local de administração	Comum	astenia*, , fadiga*, , inchaço*
	Incomum	Calafrios, mal-estar*, dor*,
	Muito rara	palidez*
Desordens hepatobiliares	Rara	hepatite
	Muito rara	hemorragia hepática,
Desordens do sistema imune	Incomum	,hipersensibilidade
	Raro	reação anafilática
Investigações	Incomum	aumento das enzimas hepáticas
Tecido musculoesquelético, tecido conjuntivo e desordens ósseas	Comum	artralgia*, mialgia*
	Incomum	hemartrose,

Desordens do sistema nervoso	Comum	tonturas*, cefaleias*,
	Incomum	hemorragia intracraniana, parestesia*,
	Raro	paralisia*,
	Muito raro	hematoma espinhal
Desordens psiquiátricas	Incomum	letargia*
Desordens urinárias e renais	Comum	Hematúria
Desordens do sistema reprodutivo e mama	Incomum	hemorragia vaginal
	Muito raro	menorragia,
Desordens respiratórias, torácicas e mediastinais	Comum	epistaxe, dispnéia*, hemoptise, ,
	Incomum	hemotorax
	Raro	hemorragia pulmonar alveolar
	Muito raro	calcificação pulmonar
Desordens do tecido subcutâneo e pele	Comum	, equimoses, prurido, erupção cutânea, ,
	Incomum	alopécia, dermatite, petéquias, urticária
	Raro	necrose da pele
	Muito raro	dermatite bolhosa,
Desordens vasculares	Comum	hemorragia, hipotensão*, síncope*,
	Incomum	vasculite
	Raro	choque*,
	Muito raro	síndrome dos dedos roxos*, embolismo arterial, embolia gordurosa, necrose,

(*) Sintomas ou condições médicas resultantes de complicações hemorrágicas

Achados laboratoriais

Podem ocorrer alterações na hemoglobina, hematócrito e enzimas hepatobiliares.

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

10. SUPERDOSE

Sinais e Sintomas: Sangramento (por exemplo, surgimento de sangue nas fezes ou na urina, hematúria, sangramento menstrual excessivo, melena, petéquias, hematomas excessivos ou exsudação persistente de lesões superficiais, queda sem explicação na concentração de hemoglobina) é considerado manifestação de excessiva anticoagulação.

Tratamento: O tratamento da anticoagulação excessiva é baseado no nível de RNI, na presença ou ausência de sangramento e circunstâncias clínicas. A reversão da anticoagulação de COUMADIN pode ser obtida pela interrupção da terapia com COUMADIN e, se necessário, pela administração oral ou parenteral de vitamina K₁.

Esse uso de vitamina K₁ reduz a resposta à subsequente terapia com COUMADIN e os pacientes podem retornar à condição trombótica observada antes do tratamento seguida da rápida reversão do RNI prolongado. A retomada da administração de COUMADIN reverte o efeito da vitamina K e um RNI terapêutico pode novamente ser obtido através do cuidadoso ajuste posológico. Se a rápida anticoagulação for indicada, a heparina pode ser preferível como terapia inicial.

Tratamento com concentrado de complexo de protrombina (CCP), plasma fresco congelado, ou Fator VII ativado pode ser considerado se houver urgência em reverter os efeitos de COUMADIN. O risco de hepatite e de outras doenças virais está associado ao uso desses hemoderivados; CCP e Fator VII ativado também estão associados 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.

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

11. REFERÊNCIAS

1. Petersen P, Boysen G, Godtfredsen J, Andersen ED, Andersen B. Placebo-controlled, randomised 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.

Reg. MS - 1.0180.0280

Responsável Técnico:

Dra. Elizabeth M. Oliveira

CRF-SP nº 12.529

Fabricado por:

Bristol-Myers Squibb Holdings Pharma, Ltd. Liability Company

Bo Tierras Nuevas, Rt 686 Km 2,3

Manati - Porto Rico - EUA

Embalado por:

Bristol-Myers Squibb Company

4601 Highway 62 East

Mount Vernon - Indiana – EUA

Importado por:

Bristol-Myers Squibb Farmacêutica S.A.

Rua Verbo Divino, 1711 - Chácara Santo Antônio – São Paulo – SP

CNPJ 56.998.982/0001-07

Venda sob prescrição médica



Rev0215

Bristol-Myers Squibb Farmacêutica S.A.

Histórico de alteração para a bula

COUMADIN

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 da aprovação	Itens de bula	Versões (VPS)	Apresentações relacionadas
26/03/2014	0221675/14-2	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	25/09/2012	0784075/12-6	7148 - MEDICAMENTOS E INSUMOS FARMACÊUTICOS - (Alteração na AFE) de produto - ENDEREÇO DA SEDE	30/09/2013	Mudanças estruturais no texto devido a adequação à RDC 47/2009 Composição 1. INDICAÇÕES 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 4. CONTRAINDICAÇÕES 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR Dizeres Legais Melhorias no texto	VPS	Comprimidos 1 mg, 2,5 mg e 5 mg
19/02/2015		10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	6. Interações Medicamentosas 8. Posologia e Modo de Usar 9. Reações Adversas Dizeres Legais	VPS	Comprimidos 1 mg, 2,5 mg e 5 mg