

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

COUMADIN®

varfarina sódica

Uso oral

APRESENTAÇÃO

COUMADIN (varfarina sódica) 1 mg, 2,5 mg e 5 mg é apresentado em embalagem contendo 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 excipientes: 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 o corante FD&C amarelo nº 6 alumínio laca.

AÇÃO DO MEDICAMENTO

COUMADIN é um anticoagulante que age na inibição dos fatores de coagulação dependentes da vitamina K. O objetivo da terapia com anticoagulante é reduzir a capacidade de coagulação do sangue, de modo a evitar trombose e ao mesmo tempo evitar ocorrência de sangramento espontâneo.

COUMADIN é absorvido por completo após a administração oral, sendo que o medicamento chega à circulação sanguínea nas primeiras 4 horas.

INDICAÇÕES DO MEDICAMENTO

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

COUMADIN é indicado na prevenção 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 derrame ou embolização sistêmica após o infarto do miocárdio.

RISCOS DO MEDICAMENTO

Contraindicações

Você não deve utilizar este medicamento se estiver grávida, exceto se você possuir válvula cardíaca mecânica com alto risco de trombose. Informe seu médico a ocorrência de gravidez, na vigência do tratamento ou após o seu término. Informe a seu médico se estiver amamentando.

Se você for alérgico a qualquer componente da formulação, não deve utilizar COUMADIN.

O tratamento com medicamentos desta classe não deve ser utilizado em qualquer condição física localizada ou geral ou em circunstâncias pessoais nas quais o risco de hemorragia é maior que os benefícios clínicos do tratamento, tais como:

- Tendências à hemorragia ou alterações sanguíneas;

- Cirurgia recente ou possibilidade de cirurgia relacionada à: sistema nervoso central; olhos; cirurgia traumática que resulta em grandes superfícies abertas;
- Pacientes com tendências a sangramento associado à ulceração ativa dos sistemas gastrointestinal, genital, urinário ou respiratório; hemorragia vascular cerebral; aneurismas cerebrais, dissecação da aorta; pericardite e efusões pericárdicas; endocardite bacteriana;
- Ameaça de aborto, eclampsia (espasmos musculares com ou sem perda dos sentidos) e pré-eclampsia;
- Pacientes inadequadamente controlados, com RNI (relação normatizada internacional) acima da faixa terapêutica, e/ou com alto risco de não adesão correta ao tratamento;
- Punção vertebral e outros procedimentos diagnósticos ou terapêuticos com potencial de sangramento não controlável;
- Anestesia regional de grande porte, anestesia de bloqueio lombar, hipertensão maligna e hipersensibilidade conhecida à varfarina ou a qualquer um dos componentes deste produto (por exemplo: anafilaxia)

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, 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 medicamentos desta classe. Em alguns casos, foi relatado 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. Pacientes que apresentam casos graves de necrose poderão necessitar de 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.

O tratamento com COUMADIN pode ser influenciado por fatores, tais como, outros medicamentos, ingestão de vitamina K na dieta, estado nutricional e resistência hereditária a varfarina. A dosagem deve ser controlada por exames laboratoriais periódicos para determinar o RNI ou outros testes adequados de coagulação.

Você deve ter cautela quando COUMADIN for administrado na presença de qualquer condição de predisposição em que houver risco de hemorragia, necrose e/ou gangrena ou em qualquer outra situação.

A terapia de anticoagulação com COUMADIN pode aumentar a liberação de coágulos de placa ateromatosa, aumentando assim o risco de complicações, incluindo a síndrome dos dedos roxos. Caso você observe esses fenômenos, a terapia com COUMADIN deve ser interrompida.

Você deverá estar atento também para as seguintes pré-disposições e condições de riscos associados à terapia com anticoagulantes: trombocitopenia induzida por heparina, gravidez, lactação, insuficiência hepática grave a moderada, doenças infecciosas ou distúrbios intestinais, cateter vesical de longa duração, aumento da pressão arterial grave a moderada, deficiência da resposta anticoagulante mediada pela proteína C, cirurgia ocular, aumento do número de hemácias, vasculite e diabetes.

Você deve evitar qualquer atividade ou prática esportiva que possa resultar em lesão traumática, alterações drásticas nos hábitos alimentares, por exemplo, grandes variações na ingestão de vegetais verdes.

Fatores isolados ou em combinação, incluindo viagens, mudanças na alimentação, ambiente, estado físico e medicamentos, inclusive produtos fitoterápicos, podem influenciar a resposta do paciente aos anticoagulantes.

Gravidez

Pacientes gestantes não deverão fazer o uso de COUMADIN, exceto em pacientes grávidas com válvulas cardíacas e alto risco de trombose. Nestes casos os benefícios potenciais do uso de

COUMADIN podem superar os riscos. Crianças nascidas de mães que foram tratadas com varfarina durante a gravidez poderão apresentar malformações.

O uso de varfarina pode estar associado à ocorrência de aborto espontâneo e parto de criança morta e um maior risco de mortalidade fetal. Poderá ocorrer também, baixo peso ao nascimento e retardamento do crescimento. A terapia anticoagulante também aumenta o risco de complicações da hemorragia materna.

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

Mulheres em idade fértil e que sejam candidatas a receber terapia com medicamentos desta classe, devem ser cuidadosamente avaliadas e as indicações criteriosamente revistas com o médico. 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.

Lactação

Embora a varfarina não tenha sido detectada no leite materno, a possibilidade de um efeito anticoagulante provocado pela varfarina não pode ser descartada. Caso você esteja amamentando informe seu médico, pois os bebês devem ser monitorados quanto ao aparecimento de hematomas e sangramentos. Os efeitos deste medicamento em bebês prematuros não foram avaliados. Devem ser tomadas precauções quando COUMADIN for administrado a mulheres lactantes.

Uso em crianças

A segurança e eficácia em pacientes pediátricos não foram estabelecidas em estudos clínicos adequados e bem controlados. 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. Em pacientes pediátricos poderá ser difícil de atingir e manter faixas terapêuticas de RNI. Determinações de RNI mais frequentes são recomendadas devido às possíveis necessidades de alteração da varfarina.

Uso em idosos

Nenhuma diferença geral na eficácia ou segurança foi observada entre estes pacientes senis e mais jovens em estudos clínicos controlados, mas uma maior sensibilidade de alguns indivíduos mais velhos não pode ser descartada.

Pacientes a partir de 60 anos de idade parecem apresentar uma resposta de RNI maior que a esperada para os efeitos anticoagulantes da varfarina. COUMADIN é contraindicado a qualquer paciente idoso que não esteja recebendo acompanhamento médico.

Pacientes idosos que estejam tomando COUMADIN devem ter cuidado em qualquer situação ou condição física em que houver risco adicional de hemorragia.

Pacientes de Origem Asiática

Os pacientes de origem asiática poderão necessitar menores doses iniciais e de manutenção de varfarina. 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

Não é necessário ajuste de dose em casos de disfunção renal.

Disfunção Hepática

A alteração funcional do fígado pode potencializar a resposta à varfarina. Deve-se ter cuidado ao utilizar COUMADIN nestes pacientes.

Carcinogênese, Mutagênese, Comprometimento da Fertilidade

Não foram conduzidos estudos de carcinogenicidade e mutagenicidade com COUMADIN.

Interações medicamentosas

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

Informe seu médico sobre qualquer medicamento que esteja usando, antes do início ou durante o tratamento.

Você não deve utilizar ou interromper o uso de quaisquer outros medicamentos, inclusive da classe dos salicilatos (por exemplo, ácido acetilsalicílico e analgésicos tópicos), outros medicamentos vendidos sem prescrição médica e produtos fitoterápicos, exceto quando utilizados com supervisão médica.

As medicações concomitantes podem interagir com COUMADIN através de diferentes mecanismos.

É recomendável um monitoramento frequente da ação do COUMADIN, porque a resposta deste medicamento pode tornar-se imprevisível se o paciente ficar exposto a uma combinação de fatores.

Fatores endógenos que afetam a resposta anticoagulante:

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

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

Interações com o metabolismo da varfarina

Alguns medicamentos ou hábitos podem aumentar ou diminuir o efeito da varfarina conforme os exemplos a seguir:

- aumentam o efeito da varfarina: fluconazol, fluvastatina, metronidazol, miconazol, cimetidina, ciprofloxacino, norfloxacino, contraceptivos orais, propranolol, alprazolam, amlodipina, atorvastatina, itraconazol, cetoconazol, lopinavir / ritonavir, quinidina, propafenona, amiodarona, metildopa, atenolol, prasugrel, ticlopidina, abciximabe, tirofibana, heparina, estreptoquinase, alteplase, pentoxifilina, bezafibrato, clofibrato, ciprofibrato, fenofibrato, genfibrozila, lovastatina, pravastatina, rosuvastatina, sinvastatina, ezetimiba, ranitidina, esomeprazol, lansoprazol, omeprazol, pantoprazol, rabeprazol, alopurinol, ácido valproico, valproato, fosfenitoina, fenitoina, ginkgo biloba, memantina, hidrato de cloral, glutetimida, noscapina, oxolamina, dexametasona, metilprednisolona, prednisona, exenatida, clorpropamida, tolbutamida, amoxicilina, benzilpenicilina, penicilina G, piperacilina, ticarcilina, cefaclor, cefamandol, cefazolina, cefixime, cefotetana, cefonicida, cefotiam, cefoxitina, ceftriaxana, cefuroxima, doxiciclina, tetraciclina, tigeciclina, azitromicina, claritromicina, eritromicina, roxitromicina, telitromicina, neomicina, levofloxacino, ácido nalidixico, moxifloxacino, pefloxacino, ofloxacino, sulfadoxina, sulfafurazol, sulfametizol, sulfametoxazol/ trimetoprima, sulfisoxazol, ácido aminosalicílico, isoniazida, cloranfenicol, vancomicina, econazol, voriconazol, proguanil, nimorazol, tinidazol, quinina, delavirdina, efavirenz, etravirina, nevirapina, atazanavir, acetaminofem (paracetamol), aspirina (ácido acetilsalicílico), diflunisal, propoxifeno, tramadol, diclofenaco, indometacina, cetorolaco, sulindaco, fenoprofeno, ibuprofeno, cetoprofeno, naproxeno, oxaprozina, celecoxibe, etoricoxibe, lumiracoxibe, rofecoxibe, ácido mefenâmico, ácido meclofenâmico, lornoxicam, piroxicam, glucosamina e paclitaxel.

- diminuem o efeito da varfarina: carbamazepina, fenobarbital, rifampicina, fenitoína, omeprazol, tabagismo, efavirenz, prednisona, espirolactona, clortalidona, colestiramina, colesevelam, atorvastatina, pravastatina, ranitidina, sucralfato, aprepitanto, fosaprepitanto, ubiquinona (ubidecarenona), primidona, haloperidol, clozapina, clordiazepóxido, meprobamato, hidrato de cloral, butobarbital, pentobarbital, secobarbital, cortisona, dicloxacilina, nafcilina, rifapentina, griseofulvina, ribavirina, efavirenz, nevirapina, darunavir, ritonavir, glucosamina, ciclofosfamida, vitamina C, vitamina K e álcool, etretinato, isotretinoína.

Recomenda-se entrar em contato com o médico antes de iniciar, interromper ou alterar a dosagem de qualquer medicamento utilizado ou prescrito durante a terapia com COUMADIN.

Drogas que aumentam o risco de sangramento

Algumas classes de fármacos, como anticoagulantes (argatrobana, dabigatrana, bivalirudina, desirudina, heparina, lepirudina, rivaroxabana, apixabana), agentes plaquetários (aspirina, cilostazol, clopidogrel, dipiridamol, prasugrel, ticlopidina), agentes anti-inflamatórios não-esteroidais (celecoxibe, diclofenaco, diflunisal, fenoprofeno, ibuprofeno, indometacina, cetoprofeon, cetorolaco, ácido mefenâmico, naproxeno, oxaprozina, piroxicam, sulindaco), inibidores da recaptção de serotonina (citalopram, desvenlafaxina, duloxetine, escitalopram, fluoxetine, fluvoxamina, milnaciprano, paroxetina, sertralina, venlafaxina, vilazodone) e trombolíticos são conhecidos por aumentar o risco de sangramento. É recomendável um monitoramento cuidadoso dos pacientes em tratamento com COUMADIN e qualquer outro medicamento ao mesmo tempo.

Antibiótico e antifúngicos

Os antibióticos ou antifúngicos podem alterar a resposta anticoagulante. Portanto, os pacientes em tratamento com varfarina devem ser monitorados quanto ao RNI, quando iniciarem ou interromperem a administração de antibióticos ou antifúngicos.

Medicamentos Fitoterápicos e alimentos

Você deve ter cautela ao administrar medicamentos fitoterápicos (terapia que utiliza plantas ou substâncias vegetais) concomitantemente com COUMADIN.

Devido à ausência de padronização na fabricação das preparações fitoterápicas, a quantidade de princípios ativos pode variar e 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 diminuir a coagulação. Espera-se que esses efeitos sejam aditivos aos efeitos anticoagulantes de COUMADIN. Em contrapartida, outros fitoterápicos podem reduzir os efeitos de COUMADIN (por exemplo: coenzima Q10, erva de São João e ginseng). Alguns fitoterápicos e alimentos podem interagir com COUMADIN através de interações com enzimas metabólicas (por exemplo: echinacea, suco de grapefruit, ginkgo, goldenseal, erva de São João).

Monitorar a resposta do paciente com determinações adicionais da RNI quando iniciar ou interromper a administração de quaisquer fitoterápicos.

Alguns fitoterápicos que podem afetar a coagulação incluem: agrimônia, aipo, alcaçuz, alface selvagem, alfafa, alho, álamo, aloe gel, agrimônia, angélica (Dong Quai), arnica, aspen, assafétida, black haw, bromelaínas, bodelha (*Fucus vesiculosus*), bogbean, boldo, buchu, camomila (dos Alemães e Romana), cápsico, castanha-da-índia, cássia, cebola, cenoura selvagem, cimicífuga, danshen (*Salvia miltiorrhiza*), dente-de-leão, fava-de-cheiro, feno-grego, feno-de-cheiro, feverfew, flor de maracujá, gualtéria, gengibre, ginkgo biloba, ginseng (*Panax*), goldenseal, hidraste, milefólio, nicotinato de inositol, pau d'arco, prickly ash (do Norte), policosanol, quássia,

rábano-rústico, salsa, salsaparrilha Alemã, salgueiro, semente de anis, sênega, tamarindo, trevo, trevo vermelho, trevo-de-cheiro, úlmia, urtiga, visco.

Informe o seu médico se você está fazendo uso de algum outro medicamento.

Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.

MODO DE USO

Aspecto físico e características organolépticas

COUMADIN 1 mg – comprimido de cor rosa, redondo, com depressões dos dois lados (biconvexo), com gravação do nome COUMADIN e da concentração 1 mg em um dos lados e o outro lado plano.

COUMADIN 2,5 mg – comprimido de cor verde, redondo, com depressões dos dois lados (biconvexo), com gravação do nome COUMADIN e da concentração 2,5 mg em um dos lados e o outro plano.

COUMADIN 5 mg – comprimido de cor pêssego, redondo, com depressões dos dois lados (biconvexo), com gravação do nome COUMADIN e da concentração 5 mg em um dos lados e o outro plano.

Como usar

Você deve seguir rigorosamente a orientação médica, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

Se a dose prescrita de COUMADIN for esquecida, notifique o médico imediatamente. Tome a dose assim que possível no mesmo dia, porém não tome uma dose dupla de COUMADIN no dia seguinte para compensar a dose perdida.

Posologia

O seu médico indicará a dose ideal para você, assim como a dieta alimentar a ser seguida.

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 poder aumentar a incidência de complicações hemorrágicas e de outras complicações e não oferece uma proteção mais rápida contra a formação de trombos.

Os 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) devem receber menores doses iniciais e de manutenção. (vide **PRECAUÇÕES**).

É recomendado 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 do RNI.

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.

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.

Interrupção do tratamento: Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico. Se a terapia for interrompida, os efeitos anticoagulantes de COUMADIN podem persistir por aproximadamente 2 a 5 dias.

Siga a orientação do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

Não use o medicamento com o prazo de validade vencido. Antes de usar observe o aspecto do medicamento.

REAÇÕES ADVERSAS

Informe a seu médico o aparecimento de reações desagradáveis como diarreia, infecção, febre, reações de hipersensibilidade / alérgicas, microembolização sistêmica do colesterol (micro obstrução de um vaso), inflamação do fígado, lesão no fígado, elevação das enzimas hepáticas, vasculite (inflamação nos vasos), erupção cutânea, dermatite, incluindo erupções com bolhas, urticária, dor abdominal, gases/timpanismo, náusea, vômito, diarreia, alteração do paladar, coceira, queda de cabelo, calcificação traqueal ou traqueobrônquica e calafrios.

Informar imediatamente o médico se ocorrer algum sangramento ou sintoma não usual. Os sinais e sintomas de sangramento incluem: dor, inchaço ou desconforto, sangramento prolongado devido a cortes, aumento do fluxo menstrual, sangramento vaginal que não coincide com o ciclo menstrual, sangramentos no nariz, presença de sangue no catarro, vômito de sangue, sangramento das gengivas ao escovar os dentes, sangramento ou surgimento não usual de hematomas, urina com coloração vermelha ou marrom escuro, fezes vermelhas ou escurecidas, dor de cabeça, tontura ou fraqueza.

As seguintes reações adversas graves para COUMADIN são discutidas em maiores detalhes em outras seções desta bula:

- Hemorragia (vide **ADVERTÊNCIAS** e **SUPERDOSE**)
- Necrose da pele e de outros tecidos. (vide **ADVERTÊNCIAS**).

Informe ao médico o aparecimento de reações indesejáveis.

CONDUTA EM CASO DE SUPERDOSE

Se uma pessoa inesperadamente tomar uma grande quantidade deste medicamento de uma só vez deve procurar socorro médico imediato, pois essa pode ser uma situação de grave risco à vida.

O principal sintoma de intoxicação por COUMADIN é sangramento; como por exemplo, surgimento de sangue nas fezes ou na urina, sangramento menstrual excessivo, petéquia (manchas na pele), hematomas excessivos ou exsudação persistente de lesões superficiais e queda sem explicação na concentração de hemoglobina.

CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO

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

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

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

*****VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**

Reg. MS – 1.0180.0280

Responsável Técnico:

Dra. Elizabeth M. Oliveira

CRF-SP nº 12.529

Fabricado por:

Bristol-Myers Squibb Holdings Pharma Ltd

Bo Tierras Nuevas, Rt 686 Km 2,3

Manati - Porto Rico

Embalado por:

Bristol-Myers Squibb Company

4601 Highway 62 East

Mount Vernon - Indiana – EUA

Importado por:

Bristol-Myers Squibb Farmacêutica S.A.

Rua Carlos Gomes, 924 – Santo Amaro – São Paulo – SP

CNPJ 56.998.982/0001-07



Rev0512