

Marevan®

varfarina sódica

Forma farmacêutica e apresentação

Comprimidos com 2,5 mg – Embalagem contendo 30 ou 60 comprimidos.

Comprimidos com 5,0mg - Embalagens contendo 10 ou 30 comprimidos.

Comprimidos com 7,5 mg – Embalagem contendo 30 comprimidos.

USO ADULTO

USO ORAL

Composição

Cada comprimido contém:

varfarina sódica.....2,5 mg;
excipientes q.s.p.....1 comprimido
(lactose, amido, corante amarelo quinoleína,, amido glicolato sódico, estearato de magnésio e água).

varfarina sódica 5 mg;
excipientes q.s.p 1 comprimido
(lactose, amido, corante vermelho ponceau 4R, amido glicolato sódico, estearato de magnésio e água).

varfarina sódica 7,5 mg;
excipientes q.s.p1 comprimido
(lactose, amido, corante azul FDC alumínio nº 1, amido glicolato sódico, estearato de magnésio e água).

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

Como este medicamento funciona?

Marevan[®] é um anticoagulante que prolonga o tempo de coagulação do sangue.

Por que este medicamento foi indicado?

Marevan[®] é eficaz na prevenção do tromboembolismo venoso, do embolismo sistêmico em pacientes com prótese de válvulas cardíacas ou fibrilação atrial, 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.

Quando não devo usar este medicamento?

A varfarina não deve ser administrada nas situações a seguir.

- Primeiras 24 horas antes ou após cirurgia ou parto
- Doenças hepáticas ou renais graves
- Hemorragias
- Hipertensão arterial grave não controlada
- Endocardite bacteriana
- Gravidez
- Lactação
- Aneurisma cerebral ou aórtico
- Hemofilia
- Doença ulcerativa ativa do trato gastrointestinal
- Feridas ulcerativas abertas
- Ameaça de aborto ou aborto incompleto
- Indisposição ou incapacidade do paciente para entender o tratamento, ausência de laboratório confiável para realizar os testes de controle ou grave risco de interações medicamentosas
- Crianças
- Hipersensibilidade a qualquer componente do produto

Precauções e advertências

- Marevan[®] não deve ser administrado a pacientes que apresentem sangramento ativo e, em geral, não deve ser prescrito a pacientes com risco de hemorragia, embora possa ser usado com extrema precaução.
- Os pacientes sob risco compreendem aqueles com doenças sangüíneas hemorrágicas, úlcera péptica, feridas graves (inclusive feridas cirúrgicas) e endocardite bacteriana.
- Os idosos e pacientes com deficiência de vitamina K requerem cuidado especial, assim como aqueles com hipertiroidismo.
- Se houver interação medicamentosa com outra droga e risco de hemorragia grave, uma das drogas deve ser suspensa.
- Em caso de suspeita de alteração do efeito de Marevan[®], a atividade anticoagulante deve ser cuidadosamente monitorizada, a fim de se aumentar ou diminuir a sua dose, se necessário. O período crítico é quando pacientes estabilizados com um anticoagulante iniciam o tratamento com um medicamento interagente ou quando se retira o medicamento interagente em pacientes antes estabilizados com a interação medicamentosa.
- Se ocorrerem complicações hemorrágicas graves, deve-se interromper imediatamente a administração do anticoagulante.
- Se houver perda ou ganho de peso, o médico deve ser informado, a fim de verificar a necessidade de ajuste de dosagem.
- Informe o dentista ou médico, no caso de outro tratamento, sobre o uso de Marevan[®]. A varfarina interage com muitos outros medicamentos.
- Informe também o farmacêutico antes de comprar qualquer medicamento de venda livre (ex.: ácido acetilsalicílico).
- Caso ocorra qualquer indisposição ou sintoma de causa desconhecida, o paciente deverá entrar em contato imediatamente com o médico.

Interações medicamentosas

Deve-se ter cuidado no uso concomitante de qualquer droga em pacientes recebendo tratamento anticoagulante oral.

A atividade da varfarina pode ser potencializada por esteróides anabólicos como: etilestranol, metandrostenolona, (noretrandolona), amiodarona, amitriptilina/nortriptilina, azapropazona, aztreonam, benzafibrato, cefamandol, cloranfenicol, hidrato de coral, cimetidina, ciprofloxacino, clofibrato, cotrimoxazol, danazol, destropoxifeno, destrotiroxina, dipiridamol, eritromicina, neomicina, feprazona, fluconazol, glucagon, metronidazol, miconazol, oxifenilbutazona, fenformina, fenilbutazona, feniramidol, quinidina, salicilatos, tolbutamida, sulfonamidas (ex: sulfafenazol, sulfapirazona), tamoxifeno, triclofos, diflunisal, flurbiprofeno, indometacina, ácido mefenâmico, piroxicam, sulindaco e, possivelmente, outros analgésicos antiinflamatórios, cetoconazol, ácido nalidíxico, norfloxacino, tetraciclina e outros antibióticos de largo espectro, alopurinol, dissulfiram, metilfenidato, paracetamol, drogas para tratamento de disfunções da tireóide e qualquer droga potencialmente hepatotóxica.

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

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 corticosteróides.

A colestiramina e o sulcrafato acarretam insuficiência da absorção e 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 drogas que induzem as enzimas hepáticas, tais como: aminoglutetimida, barbiturato, carbamazepina, etclorvinol, glutatimida, griseofulvina, dicloralfenazona, primidona, rifampicina e contraceptivos orais.

Interação com exames laboratoriais

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

Informe o médico do aparecimento de reações indesejáveis.

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

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

Este medicamento é contra-indicado para grávidas e lactantes.

Como devo usar este medicamento?

Aspecto físico

Marevan[®] 2,5 mg – comprimido amarelo, redondo, plano, chanfrado, com vinco em forma de cruz em um dos lados.

Marevan[®] 5 mg – comprimido rosa, redondo, plano, chanfrado, com vinco em forma de cruz em um dos lados.

Marevan[®] 7,5 mg – comprimido azul, redondo, plano, chanfrado, com vinco em forma de cruz em um dos lados.

Posologia

A posologia de Marevan[®] 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 Marevan[®] 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.

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 Marevan[®] persiste por mais de 24 horas. Se o paciente esquecer de tomar a dose prescrita de Marevan[®] no horário marcado, a dose 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.

Este medicamento foi prescrito pelo médico para você; por isso, nunca o administre a outra pessoa, pois pode ser prejudicial a ela, ainda que os sintomas sejam iguais.

A dose do medicamento depende dos resultados de exames de sangue que você deverá fazer periodicamente, orientado por seu médico.

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

Não interrompa o tratamento sem o conhecimento de seu médico.

Siga corretamente o modo de usar.

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

Que males este medicamento pode causar?

- O efeito adverso mais importante é o sangramento, que pode ocorrer em qualquer local, desde o sangramento nasal até a formação de hematomas e anemia. A cor da urina pode se alterar pela presença de sangramento urinário. Sangramento por pequenos cortes, como o que ocorre ao se barbear, pode demorar a estancar.

- Outros efeitos podem aparecer, como: queda de cabelo, febre, anorexia (disfunção alimentar), náuseas, vômito, gases, diarreia, dor abdominal, reações de hipersensibilidade, inclusive vermelhidão na pele, urticária, cansaço, dor de cabeça, dor no tórax, intolerância ao frio e perda de consciência.
- Ocasionalmente, em pessoas idosas e obesas, podem ser observadas lesões na pele, inclusive alteração da cor nos dedos dos pés (coloração arroxeada).
- O risco mais importante da terapia com a varfarina é de hemorragia em vários órgãos, com conseqüente formação de hematomas, bem como desenvolvimento de anemia.
- Podem também ser observados pancreatite (inflamação do pâncreas), hemotórax (sangue na parte interna do peito) e sangramento nasal. Se forem observados quaisquer destes sintomas suspenda imediatamente o tratamento e fale com seu médico.
- Se administrado no primeiro trimestre da gravidez, Marevan[®] 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 à gestante, em estágios mais avançados da gravidez, está associada à hemorragia fetal e aumento da taxa de aborto.

Atenção: este é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis para comercialização, efeitos indesejáveis e não conhecidos podem ocorrer. Neste caso, informe o médico.

O que fazer se alguém usar uma grande quantidade deste medicamento de uma só vez?

Um dos sintomas que pode ocorrer após uma superdosagem é hemorragia de qualquer tecido ou órgão. Os sinais e sintomas variam de acordo com a localização e extensão do sangramento. Em caso de dose excessiva, o paciente deverá ser encaminhado imediatamente a um serviço hospitalar.

Onde e como devo guardar este medicamento?

Cuidados de conservação

Marevan® deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15° e 30°C) em sua embalagem original. Proteger da umidade.

Prazo de validade

36 meses após a data de fabricação impressa no cartucho. Não use medicamentos com o prazo de validade vencido.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS

Características farmacológicas

A varfarina sódica, substância ativa de Marevan®, é um anticoagulante sintético pertencente à classe dos antagonistas da vitamina K. A varfarina é uma mistura racêmica de quantidades aproximadamente iguais de 2 isômeros opticamente ativos, as formas R e S.

Farmacodinâmica

Marevan® atua por inibição da formação dos fatores de coagulação II, VII, IX e X. Um efeito no tempo de protrombina é produzido em 24 a 36 horas após a dose inicial e atinge o máximo em 36 a 48 horas, mantendo-se por 48 horas ou mais, após a interrupção da administração.

Dentre os compostos 4-hidroxicumarínicos, a varfarina é o anticoagulante oral mais amplamente usado, devido ao seu início de ação previsível, duração da ação e excelente biodisponibilidade.

Farmacocinética

A varfarina é rápida e amplamente absorvida através do trato gastrointestinal. Sua absorção é praticamente completa após a administração por via oral.

A varfarina circula ligada a proteínas plasmáticas; distribui-se amplamente em todos os tecidos e se acumula rapidamente no fígado, primariamente nos microsossomos. A exemplo dos demais anticoagulantes cumarínicos, atravessa a barreira placentária e é excretada no leite materno.

Aproximadamente 97% da substância apresentam-se ligados à albumina plasmática.

Os dois isômeros são metabolicamente transformados por vias diferentes. A R-varfarina é primariamente metabolizada por redução da cadeia lateral acetoniil em varfarina álcoois, que são excretados na urina, e a S-varfarina é metabolizada por oxidação a 7-hidroxi-S-varfarina, que é eliminada na bile. O fármaco é lentamente degradado e apresenta um ligeiro efeito cumulativo, capaz de manter a atividade de protrombina nos níveis desejados, apesar de eventuais variações nas dosagens diárias.

A varfarina racêmica tem uma meia-vida plasmática de 36 a 42 horas.

A sua ação se inicia dentro de 24 horas, por causa da inibição da produção do fator VII, que tem uma meia-vida de seis a sete horas, mas o pico da atividade se dá entre 72 a 96 horas devido às meias-vidas maiores dos fatores II, IX e X.

Após administração por via oral, em indivíduos normais, concentrações plasmáticas máximas são atingidas em cerca de 90 minutos.

O índice normalizado internacional (INR) deve ser usado como parâmetro para o tratamento com anticoagulantes orais e prevenção de hemorragias.

A intensidade ótima do tratamento anticoagulante varia com as indicações. Para a maioria das indicações, é apropriado um efeito anticoagulante moderado com um INR - alvo de 2.0 a 3.0 (esquema de intensidade moderada). Para este INR e uma

tromboplastina com um índice internacional de sensibilidade (ISI) de 2,3, a correspondente relação protrombina-tempo é de aproximadamente 1,35 a 1,61.

A concentração terapêutica de varfarina, portanto é aquela capaz de manter, após o alcance do estado de equilíbrio, uma relação protrombina/tempo apropriada para a indicação.

Após ser metabolizada no fígado em compostos inativos, a varfarina é eliminada sob a forma de varfarina álcoois na urina e de 7-hidroxi-S varfarina, na bile. A meia-vida de eliminação ($T_{1/2}$) da varfarina varia de 25 a 60 horas (média de 40 horas). A sua duração de ação, em condições normais, varia de dois a cinco dias.

Resultados de eficácia

Estudo¹ randomizado, duplo cego, com 738 pacientes, mostrou que a terapia com a dose convencional de varfarina é mais efetiva e não está associada a maior risco de sangramento importante, quando comparada a terapia de baixa intensidade com varfarina, para a prevenção de tromboembólise recorrente por tempo prolongado (média de duração: 2,4 anos).

Prins HM *et al*² mostraram que em pacientes com trombose venosa profunda, o uso de varfarina é superior ao placebo ou a doses profiláticas de heparina subcutânea, na prevenção de recorrência.

Outros estudos³ verificaram que, após cirurgias ortopédicas ou ginecológicas de grande porte, o uso de varfarina é efetivo na prevenção da trombose venosa.

Dados de uma análise conjunta de cinco estudos⁴ controlados e randomizados publicados em 1994, avaliaram a eficácia e os riscos da terapia anti-trombótica em pacientes com fibrilação atrial. No grupo varfarina-controle, 1889 pacientes receberam varfarina e 1802, placebo. A média de idade dos estudos foi de 69 anos, 46% dos pacientes possuíam história de hipertensão, 6% já tinham apresentado ataque isquêmico transitório ou AVC (acidente vascular cerebral-derrame) e 14% eram diabéticos. A eficácia da varfarina foi consistente em todos os estudos e subgrupos de pacientes. Em mulheres, a varfarina reduziu o risco de AVC em 84%, comparado a 60% nos homens. A taxa anual de hemorragia grave (hemorragia intracraniana, necessidade de hospitalização ou transfusão de duas unidades de sangue) foi de 1% para o grupo controle e 1,3% para o grupo

varfarina. Nesses estudos a varfarina reduziu o risco de AVC em pacientes com fibrilação atrial em 68%, com praticamente nenhum aumento na frequência de hemorragia grave.

Outro estudo⁵ multicêntrico, randomizado, comparou a ação da varfarina ou aspirina com placebo na prevenção do AVC e do embolismo sistêmico (eventos primários), tendo incluído 1330 pacientes internados ou ambulatoriais com fibrilação atrial de origem não reumática, constante ou intermitente. No grupo varfarina versus placebo, a taxa de AVC isquêmico e embolia sistêmica foi reduzida substancialmente pelo uso de varfarina (2,3% /ano comparado com 7,4% /ano no grupo placebo). O risco de evento primário ou morte foi reduzido em 58% naqueles do grupo varfarina. O risco de hemorragia significativa foi de 1,5%, 1,4% e 1,6% / ano, para os pacientes dos grupos varfarina, aspirina e placebo, respectivamente.

O *Trombosis Prevention Trial*⁶ avaliou o uso de varfarina (alvo de INR 1,3 a 1,8), aspirina (75mg/dia) ou ambos, para prevenção do primeiro IAM. Os resultados sugeriram que o uso da varfarina com baixa intensidade de anticoagulação foi efetivo na prevenção de isquemia aguda (particularmente eventos fatais), e a combinação com aspirina foi mais efetiva que o uso isolado, com pequeno aumento no risco de hemorragias.

O estudo WARIS II⁷ comparou a varfarina, a aspirina ou ambos em 3630 pacientes com IAM, randomizados no período de alta hospitalar e acompanhados por dois anos. Os desfechos foram: mortalidade total, re-infarto não fatal ou acidente vascular tromboembólico. Esses eventos ocorreram em 20% dos pacientes do grupo aspirina (160 mg/d), 16,7% do grupo varfarina (INR médio 2,8) e 15% dos pacientes que utilizaram ambas as drogas (INR médio 2.2; aspirina 75 mg/d). A superioridade da associação versus aspirina foi altamente significativa (p 0.0005). Não houve diferença significativa entre os dois grupos com varfarina. Sangramento importante ocorreu numa taxa de 0.15% por ano no grupo aspirina, 0.58% / ano no grupo varfarina e 0.52% / ano no grupo com associação.

Em um estudo⁸ prospectivo, randomizado, aberto, controlado com 254 pacientes, o intervalo livre de eventos tromboembólicos foi significativamente maior nos

pacientes com prótese valvar cardíaca mecânica tratados apenas com varfarina, comparado com dipiridamol-aspirina ($p < 0.005$) e pentoxifilina-aspirina ($p < 0.05$). As taxas de eventos tromboembólicos nesses grupos foram de 2.2, 8.6 e 7.9 / 100 pacientes por ano, respectivamente.

1- Kearon C, Ginsberg JS, Kovacs MJ, *et al.* Comparison of low-intensity warfarin therapy with conventional-intensity warfarin therapy for long-term prevention of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med*;349:631-9, 2003.

2- Prins HM *et al.* long term treatment of venous thromboembolic disease. *Thromb Haemost*;82:892-898, 1999.

3- J, Fuster V, Ansell J, *et al.* American Heart Association/American College of Cardiology Foundation guide to warfarin therapy. *Circulation* ;107:1692—1711, 2003.

4- Analysis of pooled data from five randomized controlled trials: risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation. *Arch Intern Med*;154:1449-1457, 1994.

5- Stroke prevention in atrial fibrillation study: final results. *Circulation*; 84:527-539, 1991.

6- The Medical Research Council's General Practice Research Framework. Thrombosis prevention trial: randomised trial of low-intensity oral anticoagulation with warfarin and low-dose aspirin in the primary prevention of ischaemic heart disease in men at increased risk. *Lancet*; 351:233–241, 1998.

7- Hurlen M *et al.* Effects of warfarin, aspirin and the two combined, on mortality and thromboembolic morbidity after myocardial infarction. The WARIS-II (Warfarin-Aspirin Reinfarction Study) design. *Scand Cardiovasc J*; 34(2): 168-71, 2000.

8- Mok CK, Boey J, Wang R, *et al.* Warfarin versus dipyridamole-aspirin and pentoxifylline-aspirin for the prevention of prosthetic heart valve thromboembolism: a prospective clinical trial. *Circulation*;72:1059–1063, 1985.

Indicação

A varfarina, como todos os anticoagulantes orais, é eficaz na 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.

Contra-indicações

- Grave doença hepática ou renal, hemorragias, hipertensão arterial grave não controlada, endocardite bacteriana.
- Durante as primeiras 24 (vinte e quatro) horas antes ou após cirurgia ou parto.
- Gravidez, especialmente durante o primeiro trimestre, devido à possibilidade de má-formação fetal. A administração à gestante em estágios mais avançados da gravidez está associada à hemorragia fetal e aumento da taxa de aborto.
- Lactantes.
- Aneurisma cerebral ou aórtico, hemofilia, doença ulcerativa ativa do trato gastrointestinal, feridas ulcerativas abertas, aborto ameaçado ou incompleto e hipersensibilidade a qualquer componente do produto.
- Indisposição ou incapacidade do paciente entender o tratamento, ausência de laboratório confiável para realizar os testes de vigilância ou grave risco de interações medicamentosas.

Posologia

A posologia de Marevan[®] deve ser individualizada para cada paciente, de acordo com a resposta de TP/INR do paciente à droga.

Dosagem inicial - recomenda-se que a terapia com Marevan[®] seja iniciada com uma dose de 2,5 a 5,0 mg ao dia, com ajustes posológicos baseados nos resultados das determinações 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.

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 Marevan[®] persiste por mais de 24 horas. Se o paciente esquecer de tomar a dose prescrita de Marevan[®] no horário

marcado, a dose 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.

Advertências

Marevan[®] 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 usada com extrema precaução.

Os pacientes sob risco compreendem aqueles com patologias sangüíneas hemorrágicas, úlcera péptica, feridas graves (inclusive feridas cirúrgicas) e endocardite bacteriana.

Os idosos e pacientes com deficiência de vitamina K requerem cuidado especial, assim como aqueles com hipertiroidismo.

Se houver interação medicamentosa com outra droga e risco de hemorragia grave, uma das drogas deve ser suspensa.

Em caso de suspeita de alteração do efeito do fármaco, a atividade anticoagulante deve ser cuidadosamente monitorizada, a fim de se aumentar ou diminuir a sua dose, se necessário. O período crítico é quando 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.

Uso em idosos e crianças

A administração de varfarina em idosos deve ser realizada com muita cautela e monitorização freqüente.

A segurança e a eficácia do medicamento varfarina em menores de 18 anos de idade não foram estabelecidas em estudos.

Interações medicamentosas

Deve-se ter cuidado no uso concomitante de qualquer droga em pacientes recebendo tratamento anticoagulante oral.

A atividade da varfarina pode ser potencializada por esteróides anabólicos (ex.: etilestranol, metandrostenolona, noretandolona), amiodarona, amitriptilina/nortriptilina, azapropazona, aztreonam, benzafibrato, cefamandol, cloranfenicol, hidrato de coral, cimetidina, ciprofloxacino, clofibrato, cotrimoxazol, danazol, destropoxifeno, destrotiroxina, dipiridamol, eritromicina, neomicina, feprazona, fluconazol, glucagon, metronidazol, miconazol, oxifenilbutazona, fenformina, fenilbutazona, feniramidol, quinidina, salicilatos, tolbutamida, sulfonamidas (ex.: sulfafenazol, sulfinpirazona), tamoxifeno, triclofos, diflunisal, flurbiprofeno, indometacina, ácido mefenâmico, piroxicam, sulindaco e, possivelmente, outros analgésicos antiinflamatórios, cetoconazol, ácido nalidíxico, norfloxacino, tetraciclina e outros antibióticos de largo espectro, alopurinol, dissulfiram, metilfenidato, paracetamol, drogas para tratamento de disfunções da tireóide e qualquer droga potencialmente hepatotóxica.

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

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 corticosteróides.

A colestiramina e o sulcrafato acarretam insuficiência da absorção e 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 drogas que induzem as enzimas hepáticas, como: aminoglutetimida, barbiturato, carbamazepina, etclorvinol, glutatimida, griseofulvina, dicloralfenazona, primidona, rifampicina e contraceptivos orais.

Reações adversas

As reações adversas estão relacionadas na tabela abaixo de acordo com a frequência do CIOMS (*Council for International Organizations of Medical Sciences*).

Muito comum	≥ 10%
Comum	≥ 1% e < 10%
Incomum	≥ 0,1% e < 1%
Rara	≥ 0,01% e < 0,1%
Muito rara	≤ 0,01%

Sistema Corporal	Reação adversa
Gastrointestinal	
Comum	Náusea, vômito e diarreia, flatulência, cólicas abdominais, inchaço e anorexia
Incomum	Úlceras da boca
Hepato-biliar	
Comum	Pancreatite
Incomum	Aumento das concentrações séricas de TGO e TGP e bilirrubina.
Rara	Hepatite, lesões hepáticas, icterícia e lesão colestática
Nervoso	
Incomum	Cefaléia
Imunológico	
Rara	Anafilaxia e alergia
Nefrológico	
Rara	Nefropatias
Dermatológico	
Incomum	Dermatite, urticária, exantema, prurido e alopecia
Geral	
Incomum	Letargia, fadiga
Rara	Tonturas, palidez, intolerância ao frio,

	astenia, perda de consciência e priapismo
Sangue	
Incomum	Leucopenia, agranulocitose e anemia
Vascular	
Comum	Hemotórax e sangramento nasal
Rara	Vasculite, parestesia, hipotensão, angina e coma

Necrose dérmica nos primeiros dias de tratamento tem sido relatada com pouca frequência e, na maioria dos casos, em mulheres idosas e obesas. O primeiro sinal é uma placa eritematosa edemaciada. A administração de vitamina K neste estágio pode prevenir o desenvolvimento de equimose e infarto.

Administrada no primeiro trimestre da gravidez, a varfarina pode causar uma síndrome varfarínica fetal, caracterizada por condrodysplasia punctata (pontilhado ósseo) e anormalidades faciais e do SNC, que também podem se desenvolver após administração no segundo e terceiro trimestres. A administração à gestante, em estágios mais avançados da gravidez, está associada à hemorragia fetal e aumento da taxa de aborto. A incidência relatada da síndrome varfarínica fetal tem oscilado entre 5% e 30%.

A VARFARINA É RECONHECIDAMENTE TERATOGENICA.

Interferência em exames laboratoriais

Com exceção dos exames relacionados aos fatores da coagulação dependentes da vitamina K, que são deprimidos pelos anticoagulantes cumarínicos, não há referências de interferência significativa com outros exames laboratoriais.

Superdosagem

Quadro clínico - 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.

O sangramento durante a terapia anticoagulante nem sempre se correlaciona com a atividade de protrombina. Pode ocorrer hemorragia adrenal com resultante insuficiência supra-renal durante terapia anticoagulante.

Os sangramentos que ocorrem quando o tempo de protrombina está dentro da faixa terapêutica justificam uma investigação diagnóstica mais acurada, que pode desmascarar uma lesão prévia não suspeitada (ex.: tumor, úlcera, etc).

Tratamento - A protrombinopenia excessiva, com ou sem sangramento, é rapidamente controlada pela descontinuação da varfarina e, se necessário, administração oral ou parenteral de vitamina K.

O aparecimento de hematúria microscópica, sangramento menstrual excessivo, melena, petéquias ou sangramento excessivo por cortes ou ao barbear, são manifestações precoces de hipoprotrombinemia além do nível seguro e satisfatório.

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

Na insuficiência supra-renal decorrente de hemorragia adrenal, deve ser instituída prontamente corticoterapia por via intravenosa logo depois da confirmação do diagnóstico.

O reinício do tratamento com a varfarina reverte o efeito da vitamina K, podendo ser obtida novamente uma hipoprotrombinemia terapêutica. Foi relatado um estado de hipercoagulabilidade após rápida reversão de um tempo de protrombina prolongado, por isso deve-se ter cuidado na determinação da necessidade de tratamento com vitamina K.

Armazenagem

Marevan® deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15° e 30°C), em sua embalagem original. Proteger da umidade.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Número de lote, data de fabricação e prazo de validade: vide cartucho.

MS: 1.0390.0147

Farm. Resp.: Dra. Márcia Weiss I. Campos - CRF-RJ N° 4499

Fabricado e distribuído por:

FARMOQUÍMICA S/A.

Rua Viúva Cláudio, 300 – Rio de Janeiro - RJ

CNPJ: 33.349.473/0003-10

Indústria Brasileira

SAC 0800-250110