

Resumo das Características do Medicamento

1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO

Varfine, 5 mg Comprimidos

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Varfarina sódica 5 mg

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimidos

brancos, redondos, ligeiramente biconvexos, com uma das faces lisas e a outra marcada em cruz.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Como anticoagulante oral na terapêutica e profilaxia de doenças tromboembólicas.

Assim, VARFINE está indicado na terapêutica e profilaxia de trombozes das veias profundas e de tromboembolismo pulmonar; na prevenção do tromboembolismo em doentes com fibrilhação auricular ou submetidos a plastias valvulares.

4.2 Posologia e modo de administração

A dose habitual de início do VARFINE em adultos é de 10mg diários durante 2 dias. A dose subsequente de manutenção, depende do tempo de protrombina, estabelecida com o ratio normalizado internacional (INR). O valor alvo de INR encontra-se habitualmente entre 2 e 3, excepto em casos específicos. A dose diária de manutenção é habitualmente de 2,5mg a 10mg. A dose de VARFINE deve ser tomada diariamente sempre no mesmo horário.

Idosos e pacientes em risco de hemorragia

Doses de início de 5mg diários ou inferiores

Crianças

Não existe experiência adequada em crianças. As doses de VARFINE e os níveis terapêuticos de INR foram adaptados através da terapia em adultos.

Insuficiência renal

A dose habitual de início em doentes com insuficiência renal ligeira/moderada deve ser inferior

Insuficiência hepática

Doentes com insuficiência hepática ligeira/moderada requerem doses de início e de manutenção inferiores.

Outras condições

A dose de indução em doentes com insuficiência cardíaca, alimentação parenteral, baixo peso corporal e naqueles em que o baseline do tempo de protrombina é reduzido, deve ser inferior.

Pode ser necessária uma dose de adaptação nos casos de doença intercorrente (tais como infecção aguda), início ou retirada de terapia concomitante do medicamento e numa considerável alteração na dieta (ver parágrafo 4.4)

4.3 Contra-indicações

Hipersensibilidade ao princípio activo ou a qualquer dos excipientes.

Considera-se contra-indicação administrar varfarina a indivíduos em hemorragia activa ou em grave risco de hemorragia tais como os que sofrem de distúrbios hemorrágicos, úlcera péptica, feridas graves (incluindo feridas cirúrgicas) e endocardite bacteriana, grave insuficiência renal ou hepática, hipertensão severa.

A gravidez constitui em geral contra-indicação para a administração de *varfarina* (ver parágrafo 4.5)

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Embora se considere contra-indicado administrar varfarina a indivíduos em hemorragia activa ou em risco de hemorragia, há por vezes necessidade de proceder à administração do fármaco nestas situações, sob controlo rigoroso.

Os anticoagulantes orais não devem ser usados como fármacos de primeira-linha em trombozes cerebrais e oclusão arterial periférica

Doentes com ligeira/moderada disfunção hepática devem ser rigorosamente observados e requerem mais testes INR. A hipertensão descontrolada também requer precauções..

São necessários cuidados especiais em doentes com desordens na tiróide, deficiência de vitamina K ou a tomar outros medicamentos (ver parágrafo 4.5). Caso se verifique resistência à *varfarina*, é importante não esquecer que existe um número de doentes para quem essa resistência é hereditária.

Alterações na condição clínica dos doentes, doenças intercorrentes, início ou retirada do medicamento concomitante que tenham efeito na hemostase ou interacção potencial com *varfarina* necessitam de maior frequência de testes INR

Uma considerável alteração na dieta (especialmente a que envolve saladas e vegetais) e nos consumos de álcool podem afectar o controlo de *varfarina*.

Doentes com hipoproteïnemia que causa um aumento da fracção livre do medicamento no plasma, estão em risco de sobredosagem.

Ocorrência de sangramento dentro dos valores INR terapêuticos; nestes casos a possibilidade de uma causa subjacente tal como doença renal ou do aparelho alimentar deverá ser investigada.

Contém lactose e sódio

A calcifilaxia é uma síndrome rara de calcificação vascular com necrose cutânea, associada a uma elevada mortalidade. A patologia é essencialmente observada em doentes com doença renal terminal em diálise ou em doentes com fatores de risco conhecidos, tais como deficiência em proteína C ou S, hiperfosfatemia, hipercalcemia ou hiperalbuminemia. Foram observados casos raros de calcifilaxia em doentes a tomar varfarina, mesmo na ausência de doença renal. Caso seja diagnosticada calcifilaxia, deverá ser iniciado tratamento apropriado e deve ser considerada a possibilidade de interromper o tratamento com a varfarina.

4.5 Interações medicamentosas e outras

Existem muitos compostos que interactivam com a varfarina, resultando da interacção, quer de um aumento, quer de uma diminuição do efeito anticoagulante. Há também a considerar alterações da absorção, nomeadamente as induzidas pela colestiramina.

Para além dos anticoagulantes, existem outros fármacos capazes de alterar o processo de coagulação e de causar hemorragia. São exemplos destes fármacos as hormonas tiroideias, o clofibrato, a aspirina, AINEs e trombolíticos. A administração concomitante destes fármacos com varfarina favorece a hemorragia. Mesmo que não tenham sido descritas interacções da varfarina com certos compostos com acção a nível hematológico, o médico deve estar alertado para a possibilidade de um risco acrescido de hemorragia ao fazer a prescrição simultânea de varfarina com estes fármacos.

Existe igualmente um risco acrescido de hemorragia nos doentes medicados com varfarina, quando são expostos a certos produtos, nomeadamente colapase, alguns meios de contraste, epoprostenol.

Quando há um sério risco de hemorragia resultante da interacção, deve evitar-se a administração concomitante dos dois fármacos. Noutros casos, a actividade anticoagulante deve ser cuidadosamente monitorizada e proceder-se ao ajuste posológico de acordo com as necessidades. Os períodos considerados críticos correspondem, quer à introdução, quer à suspensão do fármaco interactuante, num doente com o regime de anticoagulação controlado.

Os problemas decorrentes da administração concomitante da varfarina com alopurinol, contraceptivos orais ou disopiramida, resultam do facto de serem imprevisíveis os efeitos que estes fármacos produzem na actividade anticoagulante, já que umas vezes as diminuem e outras a aumentam.

A administração de dipiridamol a doentes medicados com varfarina pode causar hemorragia, com a particularidade de não alterar os parâmetros de avaliação de actividade anticoagulante.

Os compostos que reconhecidamente potenciam a acção da varfarina ou que habitualmente são referidos como exercendo esse efeito são:

Ácido etacrínico, ácido mefenâmico, ácido tielínico, álcool (ingestão aguda), alopurinol, amiodarona, aspirina, azapropazona, cefamandol, ciprofloxacina, claritromicina, cloranfenicol, cimetidina, clofibrato, co-trimoxazol, danazol, dextropropoxifeno, dipiramidol, dissulfiram, eritromicina, estanozolol, etiloestrenol, fenilbutazona, fibratos, fluconazol, glucagão, halofenato, hormonas tireóideas, ketoconazol, latamofex, meclofenamato de sódio, metronidazol, miconazol, noretandrolona, omeprazol, oxifenbutazona, oximetolona, paracetamol, piroxicam, propafenona, quetoquenazol, quinidina, quinina, sinvastatina, ISRS antidepressivos, sulfinpirazona, sulfonamidas, sulindac, tetraciclina, valproato, vitamina E.

Os compostos que reconhecidamente diminuem os efeitos da varfarina ou que habitualmente são referidos como exercendo esse efeito são:

Acetomenaftona, álcool (ingestão crónica), aminoglutetimida, azatioprina, barbitúricos, carbamazepina, contraceptivos orais, dicloroalfenazona, espironolactona, etclorvinol, fitomenadiona (vitamina K1), glutetimida, griseofulvina, mercaptopurinas, primidona, rifampicina.

A administração concomitante de *varfarina* com uma dose alta de aspirina, fenilbutazona e azapropazone devem ser evitadas. Cuidados e maior frequência de testes INR são requeridos com NSAIDs incluindo inibidores dos Cox2 e doses baixas de aspirina. São necessários cuidados especiais com os antiagregantes plaquetários.

Os doentes que tomam *varfarina* devem evitar de tomar sumo de mirtilo já que se registaram aumentos dos valores de INR e/ou episódios de sangramento.

4.6 Gravidez e aleitamento

A varfarina é comprovadamente teratogénica. Por isso, a gravidez constitui, na maior parte dos casos, uma contra-indicação para a sua administração. Contudo, estão descritos casos em que houve necessidade de recorrer à sua administração durante a gravidez.

A varfarina, administrada durante a gravidez, pode provocar anomalias congénitas e aborto. Administrada durante o primeiro trimestre de gravidez, a varfarina é responsável pelo aparecimento de uma síndrome caracterizada por hipoplasia nasal e calcificações epifisárias, semelhantes às da condrodisplasia punctata.

As mulheres em vias de engravidar devem ser avisadas deste risco, visto que a suspensão da toma de *varfarina* antes da sexta semana de gestação, pode em grande parte evitar o risco de anormalidade fetal.

Os anticoagulantes orais atravessam a placenta com risco de hemorragia placentar ou fetal, especialmente durante as últimas semanas de gravidez. Deste modo, os anticoagulantes orais, devem a todo o custo, ser evitados na gravidez, especialmente nos primeiros e terceiros trimestres.

Também pode ocorrer hemorragia fetal ou neonatal e morte intra-uterina, mesmo quando os valores do tempo de protrombina da mãe se encontram dentro dos níveis terapêuticos.

A varfarina activa não é detectada no leite materno; no entanto, só deve proceder-se à administração do fármaco durante o período de aleitamento, e for estritamente necessário.

Contudo, estão descritos casos em que houve necessidade de recorrer à sua administração durante a gravidez, particularmente nas mulheres com válvulas cardíacas prostéticas ou com um historial de trombose venosa recorrente ou embolia pulmonar.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não aplicável.

4.8 Efeitos indesejáveis

O maior risco da terapêutica com varfarina é a hemorragia, que pode afectar qualquer órgão, com a consequente formação de hematomas ou desenvolvimento de anemia.

Particularmente graves são os episódios hemorrágicos que envolvem lesão irreversível, por compressão, de estruturas vitais ou as hemorragias maciças que, pela sua localização, são por vezes difíceis de diagnosticar.

A necrose cutânea é uma complicação que ocorre ocasionalmente em indivíduos idosos e obesos.

Classes de sistemas de órgãos segundo a base de dados MedDRA

Doenças do sangue e do sistema linfático Frequentes	Hemorragia
Doenças gastrointestinais Pouco frequentes Raros	Náusea Vómito Diarreia Pancreatite
Afecções hepatobiliares Raros	Disfunção Hepática Icterícia
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneas Pouco frequentes Raros Muito raros Frequência desconhecida	Rash Exantema alopécia Necrose cutânea Calcifilaxia
Doenças renais e urinárias Muito raros	Priapismo
Perturbações gerais e alterações no local de administração Raros	Febre Reacções de hipersensibilidade

A tabela superior mostra as reacções adversas classificadas por sistema de órgãos e frequência: Muito frequentes: (>1/10); frequentes (>1/100,<1/10); pouco frequentes (>1/1.000, <1/100); raros (>1/10.000, <1/1.000); muito raros (<1/10.000, incluindo comunicações isoladas).

4.9 Sobredosagem

Sinais e sintomas

Sangramento suspeito ou evidente (perda de sangue nas fezes, urina, sangramento menstrual excessivo, petéquias) é normalmente uma complicação de sobredosagem.

Em caso de sobredosagem, a complicação mais frequente e importante é a hemorragia que, quando grave, pode traduzir-se por sintomas e sinais de anemia ou de compressão decorrentes da formação de um hematoma, que variam em função do órgão envolvido.

Tratamento

Os métodos praticados para manusear a sobredosagem de *varfarina*, dependem do grau de sangramento, do valor do ratio normalizado internacional (INR) e do grau de risco de tromboembolia. Em caso de sangramento significativo a *varfarina* deve ser interrompida e devem ser injectadas lentamente 5mg. de vitamina K1 por via intravenosa em conjunto com um complexo concentrado de protrombina (factores II, VII, IX, X), 50 unidades dos factores IX por Kg/peso corporal ou (se não houver concentrado disponível) plasma fresco congelado.

Se os valores de INR forem > 5.0 na ausência ou com sangramento menor, interrompa o *varfarina*, recomece quando o INR descer para inferior a 5.0. Nos casos em que o INR está entre 5.0 e 6.0 uma redução na dose de *varfarina* pode ser suficiente.

Quando o INR é > 8.0 a administração de vitamina K1 deve ser considerada se existirem outros factores de risco de sangramento.

Deve-se considerar que a vitamina K1 demora algumas horas a agir e que altas doses podem reduzir a resposta à terapia com anticoagulantes orais quando o tratamento for reiniciado.

Assim, pode ser necessário recorrer a uma terapêutica de curta duração com heparina, quando se restabelece a anticoagulação depois de um episódio hemorrágico.

5.PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo Fármaco-Terapêutico 4.3.1.2 antivitaminicos K

Código ATC: B01AA03

Os anticoagulantes orais, *varfarina* inclusive, são antagonistas da vitamina K, uma vitamina lipossolúvel essencial para a biossíntese normal de vários factores da coagulação.

Os factores II, VII, IX e X, bem como as proteínas anticoagulantes C e S são biologicamente inactivas, a menos que certos resíduos do ácido glutâmico sejam carboxilados por um sistema enzimático microssómico que utiliza a vitamina K reduzida como cofactor.

Os anticoagulantes orais bloqueiam a regeneração da vitamina K reduzida, pelo que induzem um estado de deficiência funcional de vitamina K.

O mecanismo da inibição das reductases pelos fármacos cumarínicos é desconhecido.

Doses terapêuticas de varfarina reduzem de 30% a 50% a quantidade total de cada factor dependente da vitamina K, sintetizado a nível hepático. Além disso, as moléculas segregadas são sub-carboxiladas, com a consequente diminuição da actividade biológica (10 a 40% do normal).

Os anticoagulantes orais não exercem qualquer efeito na actividade das moléculas completamente carboxiladas.

Assim, depois de iniciada ou ajustada a terapêutica, o tempo necessário para que cada factor atinja no plasma um novo estado de equilíbrio, depende do seu ritmo individual de eliminação.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A *Varfarina* sódica é facilmente absorvida pelo aparelho gastrointestinal. A *Varfarina* é usada como mistura racémica (R – e S – isómeros)

A biodisponibilidade das soluções racémicas de varfarina sódica é de quase 100%, independentemente de serem administradas por via oral, intramuscular, intravenosa ou rectal. Quando administrada em simultâneo com os alimentos, estes podem interferir com a sua absorção.

A varfarina pode ser detectada no plasma cerca de 1 hora depois de uma administração oral, demorando a atingir a concentração máxima plasmática entre 2 a 8 horas.

A varfarina liga-se quase completamente (99%) às proteínas plasmáticas, principalmente à albumina, e distribui-se rapidamente por um volume equivalente ao espaço da albumina (0,14 l/Kg). A sua semi-vida no plasma é de cerca de 37 horas.

As concentrações no plasma do feto aproximam-se dos valores maternos, mas não se detecta varfarina activa no leite materno.

Os dois isómeros são ambos metabolizados no fígado; o seu metabolismo pode ser afectado por outros medicamentos (ver parágrafo 4.5).

No fígado e no rim, a varfarina dá origem a metabolitos inactivos, que são excretados na urina e nas fezes.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

O potencial carcinogénico da *varfarina* não foi ainda estudado.

6.INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Talco

Estearato de magnésio

Fosfatodibásico de cálcio, dihidratado (Encompress)

Lactose

Amido de milho

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

5 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Não são necessárias precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Placas de blister constituídas por PVC/alumínio gravado, fechadas por termo-soldagem e acondicionadas em caixas de cartão.

6.6 Instruções de utilização e manipulação

Não existem requisitos especiais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

TEOFARMA S.r.l..

Via F.lli Cervi, 8, 27010 Valle Salimbene , Pavia,

Itália

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Nº de Registo: 8052902 - Emb. de 20 comprimidos de 5mg

Nº de Registo: 8052936- Emb. de 60 comprimidos de 5 mg

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

17 de Janeiro de 1962.

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO