

Marcoumar[®]

(femprocumona)

Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.

Comprimidos

3 mg

Anticoagulante oral

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Nome do produto: Marcoumar®

Nome genérico: femprocumona

APRESENTAÇÕES

Comprimidos de 3 mg em caixa com um frasco de vidro âmbar que contém 25 comprimidos.

VIA ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Princípio ativo: femprocumona (3-(1-fenil-propil)-4-hidroxycumarina)..... 3 mg

Excipientes: lactose monoidratada, amido, talco e estearato de magnésio.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Marcoumar® é indicado para:

- Tratamento de trombozes, embolias e infarto do miocárdio;
- Profilaxia de trombozes.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Marcoumar® é eficaz na anticoagulação pós-infarto agudo do miocárdio e 80% dos pacientes encontram-se na faixa adequada de anticoagulação no início do tratamento, mas o monitoramento dos parâmetros de coagulação deve ser contínuo.⁽¹⁾

A anticoagulação com **Marcoumar®** reduziu o risco de eventos cerebrovasculares e reinfarto nos pacientes infartados.⁽²⁾

Em um estudo multicêntrico placebo controlado, 946 pacientes foram randomizados 30 a 42 dias após o infarto agudo para receber placebo, ácido acetilsalicílico ou **Marcoumar®** e acompanhados durante 2 anos. Considerando os pacientes do sexo masculino, o ácido acetilsalicílico reduziu em 56,4% as mortes por evento coronário quando comparado ao placebo e **Marcoumar®**, reduziu em 55,6%. Entretanto, eventos coronarianos como um todo (morte coronária, infarto recorrente e não fatal) foram menos frequentes no grupo do ácido acetilsalicílico.⁽³⁾

Referências bibliográficas

1. Azar AJ, Deckers JW, Rosendaal FR, et al. Assessment of therapeutic quality control in a long-term anticoagulant trial in post-myocardial infarction patients. Thromb Haemost. 1994 Sep;72(3):347-51.
2. Effect of long-term oral anticoagulant treatment on mortality and cardiovascular morbidity after myocardial infarction. Anticoagulants in the Secondary Prevention of Events in Coronary Thrombosis (ASPECT) Research Group. Lancet. 1994 Feb 26;343(8896):499-503.
3. Breddin K, Loew D, Lechner K, et al. The German-Austrian aspirin trial: a comparison of acetylsalicylic acid, placebo and phenprocoumon in secondary prevention of myocardial infarction. On behalf of the German-Austrian Study Group. Circulation. 1980 Dec;62(6 Pt 2):V63-72.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

Marcoumar[®] inibe a coagulação sanguínea de forma específica, antagonizando a vitamina K nos sistemas enzimáticos que atuam no fígado durante a formação de vários fatores de coagulação (fator II = protrombina, fatores VII, IX e X) e proteínas anticoagulantes C e S a partir de precursores inativos dessas proteínas. **Marcoumar**[®] pode ser considerado um antagonista da vitamina K. Os fatores de coagulação já formados não são comprometidos por **Marcoumar**[®]. O efeito anticoagulante de **Marcoumar**[®], diferentemente da heparina, não é imediato. Este efeito não é observado *in vitro*. O início de ação ocorre após um a dois dias, e a eficácia plena é observada após quatro a seis dias de tratamento. O aumento da dose de **Marcoumar**[®] não reduz este tempo de latência.

A ação de **Marcoumar**[®] sobre a coagulação é controlada através da determinação do tempo de protrombina ou com métodos derivados desta determinação. Os tempos de coagulação obtidos podem ser convertidos em valores de Quick, taxas de protrombina ou, de preferência, em valores RNI (Razão Normalizada Internacional).

Marcoumar[®] é caracterizado por uma ação prolongada e regular que desaparece progressivamente quando suspenso. Devido à ação específica, exercida exclusivamente sobre os sistemas enzimáticos dependentes da vitamina K, **Marcoumar**[®] não apresenta efeitos tóxicos sobre o fígado. Por essa razão, este produto está particularmente indicado nos tratamentos de longa duração (meses ou anos).

Kanakion[®] MM (fitomenadiona), produzido à base de vitamina K₁, é usado para anular o efeito anticoagulante de **Marcoumar**[®].

Farmacocinética

Absorção

Femprocumona, princípio ativo de **Marcoumar**[®], é rapidamente absorvida pelo trato gastrointestinal.

Distribuição

Uma pequena fração constante de femprocumona sanguínea encontra-se livre, sua forma farmacologicamente ativa. Cerca de 99% da femprocumona está ligada às proteínas plasmáticas, principalmente albumina, o que lhe confere uma função de depósito. Devido à permanência prolongada da femprocumona ligada às proteínas plasmáticas no organismo, o estado de equilíbrio só é alcançado alguns dias depois da modificação da dose de manutenção.

Metabolismo

Femprocumona é metabolizada principalmente pelas isoenzimas 2C9 e 3A4 do citocromo CYP450.

A femprocumona livre é hidroxilada no fígado, produzindo metabólitos praticamente inativos.

Eliminação

Sua meia-vida plasmática é de aproximadamente 160 horas e seus metabólitos são eliminados por via renal.

Farmacocinética em Situações Especiais

A insuficiência hepática não tem efeito significativo na *clearance* de femprocumona.

A insuficiência renal não exerce influência significativa sobre sua meia-vida de eliminação.

A eficácia de **Marcoumar**[®] pode ser reduzida por indução metabólica (por barbitúricos, por exemplo) ou aumentada devido à liberação do sítio de ligação proteica (por anti-inflamatórios, por exemplo).

4. CONTRAINDICAÇÕES

Marcoumar[®] não deve ser utilizado nos seguintes pacientes:

- Portadores de hipersensibilidade conhecida à femprocumona ou a qualquer um dos excipientes de **Marcoumar**[®];
- Gravidez.

Marcoumar[®] também é contraindicado em casos onde o risco de hemorragia é maior do que o possível benefício clínico, como diátese hemorrágica, lesões graves do parênquima hepático (vide itens “Advertências” e “Reações Adversas”), insuficiência renal, úlcera gastrointestinal, endocardite subaguda, doenças em que haja suspeita de lesão do sistema vascular associada (por exemplo, arteriosclerose avançada ou hipertensão grave), ou após intervenções neurocirúrgicas.

Angiografia ou outros procedimentos diagnósticos ou terapêuticos com potencial para sangramentos não controláveis não devem ser realizados em pacientes tratados com anticoagulantes.

Sangramentos menstruais não constituem contraindicação para o uso de **Marcoumar**[®].

Gravidez

Categoria de risco na gravidez: X. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento.

Uma vez que **Marcoumar**[®], como outros cumarínicos, pode estar associado a malformações congênitas, não deve ser usado durante a gravidez. Pacientes em idade fértil tratadas com **Marcoumar**[®] devem utilizar métodos contraceptivos até 3 meses após a última dose.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Marcoumar[®] deve ser utilizado somente após cuidadosa avaliação do risco / benefício.

Em mulheres que estejam amamentando, o componente ativo de **Marcoumar**[®] passa para o leite materno. No entanto, em tão pequenas quantidades que há pouco risco de reações adversas para o recém-nascido. Porém, como precaução, é recomendada profilaxia pela administração de vitamina K₁ à criança.

Pacientes tratados ambulatorialmente com **Marcoumar**[®] devem levar consigo, como precaução, vitamina K₁ e instruções sobre como usar, assim como uma declaração médica informando que o paciente encontra-se sob tratamento com anticoagulante. Essa medida pode ser útil, particularmente em caso de emergência. Há aumento no risco de hemorragia após traumas (resultantes de acidente, por exemplo).

Pacientes submetidos a ressecção pulmonar, cirurgias em órgãos genitais, cirurgias gástricas ou de ductos biliares, assim como portadores de insuficiência cardíaca congestiva, arteriosclerose, hipertensão grave e disfunção hepática gravedevem ser monitorados com maior frequência.

A femprocumona tem intervalo terapêutico estreito e, portanto, exige cautela e monitorização cuidadosa do RNI ao mudar o esquema terapêutico do paciente para uma formulação diferente (vide item “Interações medicamentosas”).

O efeito do álcool é variável sobre **Marcoumar**[®]. Alcoólatras crônicos podem apresentar redução do efeito anticoagulante, apesar deste estar aumentado na presença de doença hepática. A ingestão aguda pode aumentar o efeito anticoagulante. A função hepática de pacientes recebendo tratamento prolongado com **Marcoumar**[®] deve ser cuidadosamente controlada (vide itens “Contraindicações” e “Reações Adversas”).

É necessário realizar o monitoramento mais frequente dos parâmetros de coagulação após o início ou suspensão de outros medicamentos em pacientes sob tratamento com **Marcoumar**[®] devido à diversidade de interações com outros medicamentos (vide item “Interações Medicamentosas”).

Em pacientes idosos a medicação anticoagulante deve ser monitorada com cuidado especial (vide item “Posologia e Modo de usar”).

Em vários estados da doença, a ligação da femprocumona às proteínas séricas pode estar diminuída, aumentando a ação do medicamento e tornando essencial o acompanhamento cuidadoso do RNI.

Deve-se evitar ao máximo a administração de injeções intramusculares durante o tratamento anticoagulante devido ao risco de hemorragias e hematomas. Essas complicações ocorrem raramente após injeções subcutâneas e administração intravenosa.

Deve-se tomar grande cuidado quando necessário diminuir o intervalo do RNI/TP para diagnóstico ou intervenções terapêuticas (por exemplo: angiografia, punção lombar, pequenas cirurgias, extrações dentárias).

Necrose cutânea (geralmente infarto cutâneo) pode ocorrer no início do tratamento com anticoagulantes. Nesse caso, deve-se suspender **Marcoumar**[®], administrar vitamina K₁ e substituir imediatamente o tratamento por heparina. Prednisona também pode ser administrada.

Marcoumar[®] contém lactose e não é recomendado em pacientes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de lactase ou má absorção de glicose-galactose.

Não há informações disponíveis sobre os efeitos de **Marcoumar**[®] ou outros antagonistas da vitamina K na fertilidade.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas

Marcoumar[®] não apresenta efeitos conhecidos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas.

Até o momento, não há informações de que **Marcoumar**[®] (femprocumona) possa causar *doping*.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

A femprocumona tem um intervalo terapêutico estreito e é necessário cuidado com qualquer terapia concomitante. A informação individual do produto deve ser consultada para orientação específica sobre o ajuste da dose de novas terapias e femprocumona, bem como o monitoramento terapêutico. Se nenhuma informação é fornecida, deve ser considerada a possibilidade de ocorrer interação. Considerar aumento da monitorização ao iniciar qualquer nova terapia, caso haja dúvida quanto à extensão da interação.

A femprocumona é metabolizada principalmente pelas isoenzimas 3A4 e 2C9 do citocromo CYP 450. Por esse motivo, o uso concomitante com substratos, indutores ou inibidores das enzimas CYP2C9 e CYP3A4 pode influenciar o efeito de **Marcoumar**[®] (vide item “Posologia e Modo de Usar”).

Efeitos de outras substâncias sobre **Marcoumar**[®]

Substâncias que podem intensificar o efeito dos anticoagulantes orais:

Inibidores CYP2C9 e CYP3A4 ou substratos concorrentes podem potencializar o efeito coagulante de **Marcoumar**[®].

Exemplos de medicamentos que podem potencializar o efeito anticoagulante:

Alopurinol, amiodarona, esteroides anabolizantes, fibratos, dissulfiram, anti-inflamatórios (salicilatos e alguns anti-inflamatórios não esteroides, incluindo inibidores da COX-2), tamoxifeno, tiroxina, glicosamina, antidepressivos tricíclicos, inibidores seletivos da recaptação de serotonina, estatinas (por exemplo: sinvastatina), tramadol e alguns antimicrobianos (como a amoxilina com ou sem ácido clavulânico), cotrimoxazol, tetraciclina (por exemplo: doxiciclina), várias cefalosporinas (como ceftriaxona, cloranfenicol, aminoglicosídeos, cloxacilina, diversas quinolonas (por exemplo: levofloxacina), sulfonamidas, claritromicina, derivados da eritromicina, lincosamida (por exemplo: clindamicina), imidazólicos (por exemplo: cetoconazol) e derivados triazólicos.

Medicamentos comumente prescritos podem potencializar ou antagonizar o efeito dos cumarínicos. Portanto, é importante o monitoramento dos parâmetros da coagulação após o início ou retirada de outras drogas em pacientes em uso de anticoagulantes orais. No caso da utilização concomitante de salicilatos ou antibióticos, são necessários controles mais frequentes dos parâmetros de coagulação sanguínea.

A fruta toranja (também chamada de *grapefruit* ou pomelo) interage com vários medicamentos, incluindo a femprocumona. Ela inibe o CYP3A4 e pode levar a um aumento no risco de sangramento.

Recomenda-se cuidado quando o paciente for tratado com antagonistas da vitamina K, como a femprocumona, e também consumir a fruta Goji *in natura* ou o seu suco. O uso concomitante da fruta Goji *in natura* ou do suco de Goji tem sido relacionados ao aumento da atividade anticoagulante da Varfarina; o mecanismo dessa interação ainda não é claro e uma interação também não pode ser excluída para a Femprocumona.

Outros anticoagulantes como a heparina, heparinas de baixo peso molecular, e agentes antiplaquetários, como o clopidogrel, podem intensificar o efeito de **Marcoumar**[®] e aumentar o risco de hemorragias em decorrência do efeito anticoagulante adicional. Quando necessário o uso concomitante, recomenda-se um monitoramento mais frequente do tempo da protrombina /RNI, especialmente durante o início ou descontinuação do tratamento com a femprocumona.

Alterações nos parâmetros de coagulação e/ou hemorragias têm sido relatadas em pacientes sob tratamento com capecitabina concomitantemente com anticoagulantes derivados cumarínicos como varfarina e femprocumona. Esses eventos ocorrem em alguns dias a até alguns meses após o início do tratamento com capecitabina e, em alguns casos, em até um mês após a suspensão do tratamento com capecitabina.

Substâncias que podem reduzir o efeito dos anticoagulantes: indutores de CYP2C19 ou CYP3A4 podem reduzir o efeito anticoagulante de **Marcoumar**[®] como, por exemplo, barbitúricos, carbamazepina, colestiramina, diuréticos, metformina, corticosteroides, rifampicina, vitamina K.

Redução no efeito e concentração plasmática de derivados cumarínicos orais foram relatadas durante o tratamento com erva de São João (extrato de *Hypericum perforatum*). Isto pode ser devido à indução das isoenzimas do citocromo P450. Em pacientes que recebem anticoagulantes orais, o tempo de protrombina deve ser monitorado, rigorosamente, do início ao fim do tratamento com a erva de São João.

Substâncias com efeitos variáveis sobre **Marcoumar**[®]

O efeito do álcool é variável sobre **Marcoumar**[®] (vide item “Advertências e Precauções”).

Anticoncepcionais que contêm estrogênios e progesterona podem aumentar a depuração de femprocumona sem alterar o seu efeito anticoagulante.

Fenilbutazona e derivados de oxifenbutazona não devem ser administrados em pacientes que recebem **Marcoumar**[®].

Efeitos de **Marcoumar**[®] sobre outras substâncias

Marcoumar[®] pode intensificar o efeito de sulfonilureias quando usados concomitantemente (havendo risco de hipoglicemia).

Ingestão de **Marcoumar[®] com alimento e bebida**

A taxa de absorção de **Marcoumar**[®], assim com o *clearance* da femprocumona, é ligeiramente reduzida pela administração concomitante de alimentos. A relevância clínica parece ser pequena. Contudo, a administração concomitante de alimentos ricos em vitamina K pode reduzir as propriedades concomitantes de **Marcoumar**[®].

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Marcoumar[®] deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15 e 30 °C).

Este medicamento possui prazo de validade de 60 meses a partir da data de fabricação.

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

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

Marcoumar[®] comprimidos apresenta formato cilíndrico e biplanar.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Os comprimidos de **Marcoumar**[®] devem ser administrados por via oral, com um pouco de líquido (não alcoólico), sem dissolvê-los previamente.

Este medicamento não deve ser mastigado.

Início do tratamento (esquema de dosagem padrão)

O tratamento com **Marcoumar**[®] deve ser monitorado através do RNI, calculado a partir do tempo de protrombina ou outro teste adequado, tal como um método que utilize substratos cromógenos (vide subitem “Supervisão do tratamento com **Marcoumar**[®]”). A primeira determinação deve ser realizada antes do início do tratamento com **Marcoumar**[®].

Em níveis normais de RNI, a dose inicial, no primeiro dia, deve ser igual a dois ou três comprimidos (equivalente a 6 ou 9 mg de femprocumona) e, no segundo dia, igual a dois comprimidos (equivalente a 6 mg de femprocumona). No terceiro dia, uma nova determinação é necessária, devendo-se adaptar a posologia de acordo com o resultado.

O tratamento de manutenção requer doses mais baixas de **Marcoumar**[®], ou seja, 0,5 a 2 comprimido por dia, dependendo da resposta individual do paciente. A resposta ao tratamento é variável em cada paciente, sendo necessário o monitoramento contínuo dos parâmetros de coagulação, estabelecendo, assim, a dose adequada para cada paciente.

Dependendo da doença, a terapia deve focar-se em obter um nível de efetividade entre 2,0 a 3,5 RNI. São recomendados os seguintes valores de RNI, de acordo com cada indicação:

Indicação	Valor de RNI
Profilaxia pós-operativa de trombose venosa profunda	2 a 3
Imobilização prolongada após cirurgia de quadril e de fratura de fêmur	2 a 3
Terapia da trombose venosa, embolia pulmonar e ataque isquêmico transitório (AIT)	2 a 3
Terapia da trombose venosa e embolia pulmonar recorrentes	2 a 3
Infarto do miocárdio, se há aumento do risco de eventos tromboembólicos	2 a 3
Fibrilação atrial	2 a 3
Próteses biológicas valvares	2 a 3
Próteses mecânicas valvares	2 a 3,5

Normalmente, o tratamento é iniciado com altas doses. Dependendo dos parâmetros basais de coagulação, recomenda-se administrar dois ou três comprimidos (equivalente a 6 ou 9 mg de femprocumona) no primeiro dia e, no segundo dia, dois comprimidos (equivalente a 6 mg de femprocumona).

A partir do terceiro dia, é necessário monitorar regularmente o tempo de protrombina, a fim de identificar o tipo de resposta do paciente (hiporesponsivo, normoresponsivo ou hiper-responsivo). Caso o valor de RNI deva ser inferior ao nível terapêutico ideal (tabela acima), um e meio comprimidos devem ser administrados (equivalente a 4,5 mg de femprocumona) diariamente. Caso seja obtido o valor de RNI para o nível terapêutico ideal, deve-se administrar um comprimido (equivalente a 3 mg de femprocumona). Se o valor de RNI medido exceder o nível terapêutico (RNI > 3,5), o paciente deve receber meio comprimido (equivalente a 1,5 mg de femprocumona). Deve-se suspender a administração de **Marcoumar**[®], caso o valor de RNI seja maior que 4,5.

Semelhantemente à dose inicial, a dose de manutenção também necessita ser ajustada a um valor de RNI. Em geral, baixas doses de manutenção, que podem variar de meio a um e meio comprimidos (equivalente a 1,5 a 4,5 mg de femprocumona) por dia, são adequadas para a manutenção do valor constante de RNI dentro dos níveis desejáveis.

O tratamento com **Marcoumar**[®] pode geralmente ser descontinuado sem a necessidade de medicação de auxílio

Orientações posológicas especiais

Profilaxia de pós-operatório de trombose venosa profunda / imobilização prolongada após cirurgia de quadril e operações de fêmur fraturado

Para a maioria dos pacientes com risco de trombozes, três a quatro semanas de profilaxia com **Marcoumar**[®] estão indicadas. O tratamento anticoagulante deve ser realizado pelo menos até que a mobilização do paciente seja satisfatória. A interrupção prematura do tratamento aumenta o risco de trombose. **Marcoumar**[®] deve ser administrado a partir do segundo ou terceiro dia em diante, após intervenção cirúrgica ou parto, desde que não haja risco de hemorragia.

Tratamento de trombose ou embolismo: no caso de trombose aguda ou embolia, o tratamento com anticoagulante deve ser iniciado com administração intravenosa de heparina. Uma vez superada a fase aguda, isto é, no mínimo após dois dias (dez dias ou mais nos casos graves), o tratamento pode ser continuado com **Marcoumar**[®]. No primeiro dia da fase de transição, administra-se a dose inicial completa de **Marcoumar**[®] além da dose habitual de heparina. Esta não apresenta ação retardada, enquanto que o efeito anticoagulante de **Marcoumar**[®] só se manifesta após um período de latência. Durante esta fase de transição, é necessário o controle rigoroso dos parâmetros da coagulação. A duração do tratamento com heparina depende do tempo necessário para a obtenção do grau desejado de anticoagulação. A duração do tratamento com **Marcoumar**[®] depende das necessidades clínicas; o tratamento pode se estender por vários meses e, às vezes, por alguns anos.

Idosos

Idosos (especialmente acima de 75 anos), geralmente, necessitam receber menores doses de **Marcoumar**[®] que os pacientes jovens para atingirem o mesmo valor de RNI.

Pacientes com insuficiência renal

A insuficiência renal não tem efeito significativo na meia-vida de eliminação.

Pacientes com insuficiência hepática

A insuficiência hepática não tem efeito significativo na *clearance* de femprocumona.

Doses esquecidas

O efeito anticoagulante de **Marcoumar**[®] persiste além de 24 horas. Se o paciente esquecer de tomar a dose prescrita na hora programada, a dose deve ser tomada assim que possível, no mesmo dia. O paciente não deve dobrar a dose diária para compensar a(s) dose(s) perdida(s).

Supervisão do tratamento com **Marcoumar**[®]

No início do tratamento, é indispensável que o controle da ação do **Marcoumar**[®], seja por meio da determinação do RNI calculado a partir do tempo de protrombina (Valor de *Quick*) ou outro teste adequado (método que empregue substratos cromógenos, por exemplo), seja realizado antes do início do tratamento e depois diariamente ou a cada 2 dias. Quando a dose de manutenção for estabelecida e seus efeitos forem conhecidos, é possível, devido à ação constante do produto, aumentar os intervalos entre os controles (uma determinação a cada 4 semanas, por exemplo), se não houver nenhuma modificação súbita na condição do paciente ou nas medicações concomitantes.

Controles mais frequentes da coagulação são necessários quando houver administração simultânea de medicamentos, seja adição ou suspensão de medicamentos (vide item “Interações Medicamentosas”).

A dose terapêutica é determinada pelas informações obtidas através dos métodos de determinação. Considerando o RNI, a dose terapêutica está limitada pelos valores de RNI entre 2,5 a 5,0 ou, especificamente, como os valores acima descritos. Em caso de aumento do risco de hemorragia, os valores RNI recomendados são de 1,5 a 2,5. Em situações pré-operatórias e perioperatórias, a coagulação sanguínea deve ser controlada somente com a administração de heparina.

Reversão da anticoagulação

A reversão do efeito anticoagulante de **Marcoumar**[®] depende do valor de RNI e do estado clínico do paciente. Caso, durante o tratamento por **Marcoumar**[®], o grau de anticoagulação cair abaixo do valor terapêutico limite, recomenda-se ajustar a dose até valores normais de RNI e monitorar os parâmetros da coagulação dois dias depois. Em caso de valores elevados de RNI isentos de hemorragia, deve-se suspender o tratamento com **Marcoumar**[®] e administrar vitamina K1 para ajustar o valor de RNI (vide item “Superdose”).

9. REAÇÕES ADVERSAS

Devido à natureza da femprocumona, existe a possibilidade de sangramento em diversos órgãos e especialmente hemorragias com risco para a vida, envolvendo o sistema nervoso central e sistema gastrointestinal.

As reações adversas relatadas para **Marcoumar**[®] estão listadas a seguir, por classe de sistemas de órgãos e frequência:

Distúrbios do sistema hematológico e linfático

Reação rara ($\geq 1/10.000$ e $< 1/1.000$): anemia causada por hemorragia.

Distúrbios endócrinos

Reação incomum ($\geq 1/1.000$ e $< 1/100$): hemorragia na região do pâncreas e glândula adrenal.

Distúrbios do sistema nervoso

Reação incomum ($\geq 1/1.000$ e $< 1/100$): hemorragia na medula espinhal e hemorragia cerebral;

Reação muito rara ($< 1/10.000$): síndrome compressiva do nervo femoral resultante de hemorragia retroperitoneal.

Distúrbios oculares

Reação incomum ($\geq 1/1.000$ e $< 1/100$): hemorragia na retina.

Distúrbios cardíacos

Reação incomum ($\geq 1/1.000$ e $< 1/100$): hemorragia na região do pericárdio.

Distúrbios vasculares

Reação muito comum ($>1/10$): hematoma após trauma;

Reação incomum ($\geq 1/1.000$ e $<1/100$): “síndrome dos dedos roxos” (uma doença que causa dor e queimação no hálux), acompanhada de alteração da coloração do mesmo.

Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino

Reação muito comum ($>1/10$): epístaxe;

Reação incomum ($\geq 1/1.000$ e $<1/100$): hemorragia na cavidade pleural.

Distúrbios gastrintestinais

Reação muito comum ($>1/10$): hemorragia gengival;

Reações incomuns ($\geq 1/1.000$ e $<1/100$): hemorragia na parede intestinal (quadro de abdome agudo associado ao uso de anticoagulante), hemorragia gastrintestinal, hemorragia retroperitoneal;

Reações com frequência desconhecida: distúrbios gastrintestinais, náusea, redução do apetite, vômito e diarreia;

Distúrbios hepatobiliares

Reação muito rara ($<1/10.000$): hepatite com ou sem icterícia, icterícia e insuficiência hepática (casos isolados de insuficiência hepática que exigiram transplante ou resultaram em óbito foram reportados - vide itens “Contraindicações” e “Advertências”);

Distúrbios de pele e tecidos subcutâneos

Reação rara ($>1/10.000$ e $<1/1.000$): alopecia;

Reações com frequência desconhecida: necrose grave da pele e *Purpura fulminans* (em alguns casos, com desfecho fatal ou em incapacidade permanente), dermatite alérgica, reações alérgicas cutâneas;

Distúrbios musculoesqueléticos e de tecidos conectivos

Reações incomuns ($\geq 1/1.000$ e $<1/100$): hemorragia na região de articulações e/ou músculos e hemorragia muscular;

Reações com frequência desconhecida: osteopenia e osteoporose durante o uso prolongado de Marcoumar[®];

Distúrbios do sistema renal e urinário

Reação muito comum ($>1/10$): hematúria.

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

10. SUPERDOSE

A superdose manifesta-se como tempo de protrombina acima da janela terapêutica desejada e, possivelmente, como hemorragia. Caso, durante o tratamento com **Marcoumar[®]**, o valor de RNI estiver acima do limite terapêutico superior, recomenda-se diminuir a dose e verificar o valor de coagulação novamente após dois dias.

A redução temporária da dose ou suspensão de uma dose isolada são geralmente suficientes em casos de superdose leve de **Marcoumar[®]** com hemorragia clinicamente insignificante (como epistaxe transitória, hematúria microscópica, pequenos hematomas isolados). Nesses casos, não é recomendado administrar fitomenadiona (vitamina K₁), essa medida impossibilita a anticoagulação eficaz durante vários dias.

Um efeito tóxico capilar acompanhado por edema cerebral é o principal sinal de superdose observado em humanos nas primeiras 24 horas após a ingestão de grandes doses de **Marcoumar[®]**. Posteriormente, o valor de RNI aumenta e ocorre hemorragia.

Dependendo do grau, outros sintomas de superdose podem incluir: surgimento de hematúria, hemorragia petequial nos locais de tensão mecânica, hemorragias espontâneas nas mucosas e/ou pele, sangue nas fezes e estados de confusão que podem causar desmaios.

A inconsciência pode ser um sintoma de hemorragia cerebral e requer atendimento médico emergencial.

Antídoto

A vitamina K₁ (fitomenadiona) é capaz de reverter a atividade anticoagulante de **Marcoumar[®]** dentro de 24 horas.

Na maioria dos casos, hemorragias mais leves podem ser controladas mediante a suspensão do agente anticoagulante, todavia, caso seja necessário o tratamento da hemorragia, deve-se administrar 5 a 10 mg de vitamina K₁ por via oral. Apenas em casos de hemorragias que representem risco à vida, deve-se administrar 10 a 20 mg de vitamina K₁ lentamente por via intravenosa (cuidado: reação anafilática). Se o valor de RNI não diminuir, a administração deve ser repetida após algumas horas.

Medidas de emergência e apoio

Em situações de emergência com hemorragia grave (como suspeita de hemorragia intracraniana, hemorragia gastrointestinal maciça, cirurgias de emergência), onde não é possível esperar pelo início do efeito total da vitamina K₁, fatores de coagulação podem ser normalizados pela administração concentrado do complexo de protrombina inativada por vírus (PPSB) ou plasma fresco congelado.

Administração oral de colestiramina (4 g, cinco vezes por dia) pode ser usada para acelerar a eliminação de femprocumona.

Deve-se assegurar a cuidadosa monitorização dos parâmetros de coagulação.

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

MS-1.0100.0052

Farm. Resp.: Tatiana Tsiomis Díaz - CRF-RJ nº 6942

Fabricado por **Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.**

Est. dos Bandeirantes, 2020 CEP 22775-109 - Rio de Janeiro - RJ

CNPJ: 33.009.945/0023-39

Indústria Brasileira

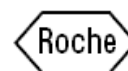
Distribuído por:

Meda Pharma Importação e Exportação de Produtos Farmacêuticos Ltda.

São Paulo - SP

Serviço Gratuito de Informações – 0800 7720 289

www.roche.com.br



VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 20/08/2014.

CCDS 3.0_Prof



Histórico de alteração para bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
01/08/2013	0628457/13-4	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	01/08/2013	0628457/13-4	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	01/08/2013	Dizeres Legais	VP/VPS	Comprimidos de 3 mg em caixa com um frasco de vidro âmbar que contém 25 comprimidos
13/05/2014	0367636/14-6	10451- MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	13/05/2014	0367636/14-6	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	13/05/2014	Dizeres Legais	VP/VPS	Comprimidos de 3 mg em caixa com um frasco de vidro âmbar que contém 25 comprimidos
14/07/2014	0555702/14-0	10451- MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	14/07/2014	0555702/14-0	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	14/07/2014	<p>Bula do Profissional</p> <p>3. Características Farmacológicas; 4. Contraindicações; 5. Advertências e Precauções; 6. Interações Medicamentosas; 8. Posologia e Modo de Usar; 9. Reações Adversas; 10. Superdose</p> <p>Bula do Paciente</p> <p>2. Como este medicamento funciona? 3. Quando não devo usar este medicamento? 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 6. Como devo usar este medicamento? 7. O que devo fazer quando eu me esquecer de usar este medicamento? 8. Quais os males que este</p>	VP/VPS	Comprimidos de 3 mg em caixa com um frasco de vidro âmbar que contém 25 comprimidos

							medicamento pode me causar? 9. O que fazer se alguém usar uma quantidade maior do que a indicada deste medicamento?		
20/08/2014	Não disponível	10451- MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	20/08/2014	Não disponível	10451- MEDICAMEN TO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	20/08/2014	<p>Bula do Profissional</p> <p>6. Interações Medicamentosas</p> <p>Bula do Paciente</p> <p>4. O que devo saber antes de usar este medicamento?</p>	VPS/VP	Comprimidos de 3 mg em caixa com um frasco de vidro âmbar que contém 25 comprimidos

*VP = versão de bula do paciente / VPS = versão de bula do profissional da saúde