

Marcoumar (entspricht Marcumar)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Marcoumar®

3 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Tablette enthält 3,0 mg Phenprocoumon

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Marcoumar Tabletten enthalten Laktose (80 mg/Tablette).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Weiß, runde Tabletten mit Kreuzbruchrille auf beiden Seiten.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung und Prophylaxe von Thrombose und Embolie.

Langzeitbehandlung des Herzinfarktes, wenn ein erhöhtes Risiko für thromboembolische Komplikationen gegeben ist.

Hinweise:

Bei der Reinfarktprophylaxe in der Posthospitalphase ist der Nutzen einer Langzeitantikoagulation besonders sorgfältig gegen das Blutungsrisiko abzuwägen.

Die gerinnungshemmende Wirkung von Phenprocoumon setzt mit einer Latenz von ca. 36 bis 72 Stunden ein. Falls eine rasche Antikoagulation erforderlich ist, muss die Therapie mit Heparin eingeleitet werden.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Dosierung

Die Dosierung von Marcoumar ist durch die Bestimmung der Thromboplastinzeit oder einen anderen adäquaten Test (zum Beispiel chromogene Substratmethode) zu überwachen und individuell anzupassen. Das Messergebnis dieser Bestimmung wird als INR (International Normalized Ratio) angegeben.

Die erste Bestimmung sollte stets als Gesamtgerinnungsbestimmung vor Beginn der Behandlung mit Marcoumar erfolgen. Das Ansprechen auf die Behandlung ist individuell sehr unterschiedlich; daher ist es unerlässlich, die Blutgerinnung fortlaufend zu kontrollieren und die Dosierung entsprechend anzupassen.

Je nach Art der vorliegenden Erkrankung wird ein wirksamer Bereich von 2,0-3,5 INR angestrebt.

In Abhängigkeit von der Indikation werden folgende INR-Werte empfohlen:

Indikation:	INR-Bereich:
Postoperative Prophylaxe tiefer venöser Thrombosen	2,0 bis 3,0
Längere Immobilisation nach Hüftchirurgie und Operationen von Femurfrakturen	2,0 bis 3,0
Therapie tiefer Venenthrombosen, Lungenembolie und TIA	2,0 bis 3,0
Rezidivierende tiefe Venenthrombosen, Lungenembolien	2,0 bis 3,0
Myokardinfarkt, wenn ein erhöhtes Risiko für thromboembolische Ereignisse gegeben ist	2,0 bis 3,0
Vorhofflimmern	2,0 bis 3,0
Herzklappenersatz, biologisch	2,0 bis 3,0
Herzklappenersatz, mechanisch	2,0 bis 3,5

Die Therapie wird üblicherweise mit einer höheren Initialdosis eingeleitet. Es wird empfohlen, bei normalen INR-Werten am 1. Behandlungstag 2 bis 3 Tabletten (entsprechend 6 bis 9 mg Phenprocoumon) und am 2. Behandlungstag 2 Tabletten (entsprechend 6 mg Phenprocoumon) zu verabreichen.

Ab dem dritten Tag muss regelmäßig der INR-Wert bestimmt werden, um den Reaktionstyp des Patienten festzustellen (Hypo-, Normo-, Hyperreaktion).

- Liegt der INR-Wert niedriger als der angestrebte therapeutische Bereich (siehe Tabelle oben), werden täglich 1 ½ Tabletten Marcoumar (entsprechend 4,5 mg Phenprocoumon) gegeben.
- Liegt der INR-Wert im angestrebten therapeutischen Bereich, wird täglich 1 Tablette Marcoumar (entsprechend 3 mg Phenprocoumon) gegeben.
- Liegt der INR-Wert höher als der therapeutische Bereich (INR > 3,5), wird täglich ½ Tablette Marcoumar (entsprechend 1,5 mg Phenprocoumon) gegeben. Bei INR-Werten > 4,5 soll keine Marcoumar Gabe erfolgen.

Die Erhaltungsdosis muss - ebenso wie die Initialdosis - dem ermittelten INR-Wert angepasst werden. In der Regel genügen niedrige Erhaltungsdosen von ½ bis 1 ½ Tabletten Marcoumar (1,5 bis 4,5 mg Phenprocoumon) pro Tag abhängig vom individuellen Ansprechen des Patienten, um den INR-Wert konstant im angestrebten Bereich zu halten.

Die Gerinnung sollte bei stabil eingestellten Patienten in regelmäßigen Zeitabständen, mindestens alle 3 bis 4 Wochen, überprüft werden. Eine häufigere Kontrolle ist notwendig bei Änderungen der Begleitmedikation (Ansetzen, Dosisänderung, Absetzen) (siehe Abschnitt 4.5).

Die Behandlung mit Marcoumar kann ohne Ausschleichen beendet werden.

Postoperative Prophylaxe der tiefen Venenthrombose / verlängerte Immobilisierung nach Hüftchirurgie und Operation einer Femurfraktur

Bei den meisten **thrombosegefährdeten Patienten** ist eine 3- bis 4-wöchige Prophylaxe mit Marcoumar angezeigt; zumindest sollte die Antikoagulation solange erfolgen, bis der Kranke ausreichend mobil ist. Zu frühes Absetzen vergrößert die Thrombosegefahr. Nach Operationen und Geburten sollte Marcoumar vom 2. oder 3. Tag an gegeben werden, wenn kein erhöhtes Blutungsrisiko besteht.

Marcoumar (entspricht Marcumar)

Prophylaxe der arteriellen Embolie

Die Behandlung mit Marcoumar richtet sich nach den klinischen Anforderungen und kann über mehrere Monate oder Jahre fortgeführt werden.

Therapie der Thrombose oder Embolie

Bei **akuter Thrombose** oder schon **bestehender Embolie** ist die Einleitung der Antikoagulationstherapie durch intravenöse Applikation von Heparin unerlässlich. Nach Überwindung der akuten Krankheitsphase - d.h. frühestens nach 2, in schweren Fällen nach mehreren Tagen - kann die Behandlung mit Marcoumar weitergeführt werden. Am ersten Übertag sollte der Patient neben der unverminderten Menge von Heparin die volle Initialdosis von Marcoumar erhalten, denn Heparin hat keine Nachwirkung, während Marcoumar die bereits erwähnte Latenzzeit bis zum Eintritt des gerinnungshemmenden Effektes aufweist. Während dieser Umstellung ist eine besonders sorgfältige Kontrolle der Gerinnungsverhältnisse notwendig. Die Dauer der Behandlung mit Heparin hängt von der Zeitspanne bis zum Erreichen des erwünschten Grades der Antikoagulation ab.

Bei **Herzinfarkt** werden mit der Langzeitbehandlung (über Monate und Jahre) gute Ergebnisse erzielt. Die Höhe der Dosierung richtet sich auch hier nach dem Ergebnis der Gerinnungskontrolle (INR-Wert).

Umstellung von Heparin auf Marcoumar

Bei Behandlungsbeginn sollte eine Gesamtgerinnungsbestimmung zum Ausschluss okkultter Gerinnungsstörungen durchgeführt werden (PTT, Thrombinzeit, Heparin-Toleranztest). Für den Übergang von Heparin auf Marcoumar ergibt sich etwa folgendes Schema:

Erster Tag der Umstellung:

- a) Marcoumar: einmal 2 bis 3 Tabletten
- b) Heparin: Dauerinfusion (20 000 bis 30 000 I.E. p.d.) oder alle 8 Stunden 7 500 I.E. s.c.

Zweiter Tag der Umstellung:

- a) Marcoumar: einmal 2 Tabletten
- b) Heparin: Dauerinfusion (20 000 bis 30 000 I.E. p.d.) oder alle 8 Stunden 7 500 I.E. s.c.

Dritter Tag der Umstellung und weitere Behandlungszeit:

- a) Marcoumar: Erhaltungsdosis von $\frac{1}{2}$ bis $1\frac{1}{2}$ Tabletten p.d. je nach INR-Wert (siehe orale Dosis ab dem 3. Tag)
- b) Heparin: absetzen, wenn Marcoumar die volle Wirkung entfaltet.

Besondere PatientengruppenÄltere Patienten

Ältere Patienten (besonders über 75 Jahre) benötigen im Allgemeinen eine niedrigere Dosierung als jüngere Patienten, um denselben INR-Wert zu erreichen. Bei älteren Patienten sollte die antikoagulative Medikation besonders engmaschig überwacht werden.

Kinder und Jugendliche

Für die Anwendung von oralen Antikoagulantien einschließlich Marcoumar bei Kindern unter 14 Jahren liegen nur unzureichende Erfahrungen vor. Vorsicht und eine häufigere Kontrolle der INR-Werte wird empfohlen.

Patienten mit Nierenfunktionsstörungen

Nierenfunktionsstörungen haben keinen signifikanten Einfluss auf die Eliminationshalbwertszeit. Jedoch ist Marcoumar bei Patienten mit manifester Niereninsuffizienz kontraindiziert.

Patienten mit Leberfunktionsstörungen

Leberfunktionsstörungen haben keinen signifikanten Einfluss auf die Phenprocoumon Clearance. Leberfunktionsstörungen führen zu einem erhöhten Ansprechen auf Vitamin-K-Antagonisten. Eine Reduktion der Dosis sollte erwogen werden. Eine häufigere Kontrolle ist erforderlich.

Bei schweren Schäden des Leberparenchyms ist Marcoumar aufgrund des erhöhten Blutungsrisikos kontraindiziert (s. Abschnitt 4.3).

Vorgehen bei vergessener Einnahme einer Dosis

Der antikoagulative Effekt von Marcoumar hält mehr als 24 Stunden an. Wenn der Patient die Einnahme einer Dosis vergisst, soll diese so schnell wie möglich am selben Tag nachgeholt werden.

Eine Einnahme einer doppelten Dosis am folgenden Tag soll nicht erfolgen. Es wird empfohlen den Arzt zu kontaktieren.

Bridging

Vorteile und Risiken eines perioperativen Bridgings bei Patienten, die mit Vitamin K Antagonisten (oralen Antikoagulantien) behandelt werden, müssen sorgfältig abgewogen werden. Patienten, die erstmals eine orale Antikoagulationstherapie nach einer Operation erhalten, müssen besonders sorgfältig überwacht werden hinsichtlich ausreichenden Schutzes vor perioperativen Thromboembolien und einem akzeptablen Blutungsrisiko. Üblicherweise wird eine Bridging Therapie mit niedermolekularem Heparin (Dosierung basierend auf dem Risikolevel) durchgeführt, bis sich der INR im therapeutischen Bereich befindet.

Aufhebung der gerinnungshemmenden Wirkung

Die Art und Weise, wie die gerinnungshemmende Wirkung aufgehoben werden soll, ist abhängig vom INR-Wert und den klinischen Anforderungen. Bei stark erhöhten INR-Werten mit oder ohne Blutungen soll die Behandlung mit Marcoumar unterbrochen werden. Gegebenenfalls ist eine Kontrolle des INR-Wertes mithilfe von intravenösen Vitamin K-Gaben notwendig. Nähere Angaben im Abschnitt 4.9.

Kontrolle der Therapie mit Marcoumar

Eine Kontrolle der Wirkung von Marcoumar mittels INR ist speziell zu Therapiebeginn unerlässlich. Die erste Bestimmung erfolgt vor Behandlungsbeginn, die weiteren Kontrollen finden täglich oder jeden zweiten Tag statt. Bei ausreichender Erfahrung mit der Erhaltungsdosis kann man sich – dank der konstanten Wirkung des Präparates – auf größere Intervalle (zum Beispiel eine Bestimmung alle vier Wochen) beschränken, sofern der Zustand des Patienten oder die sonstige Medikation keine abrupte Veränderung erleidet.

Bei einer erhöhten Blutungsneigung sollte der INR-Wert zwischen 1,5 und 2,5 liegen.

Prä- und perioperativ sollte die Blutgerinnung ausschließlich mit Heparin kontrolliert werden.

Marcoumar (entspricht Marcumar)

Falls die Blutgerinnung während der Behandlung mit Marcoumar unter den therapeutischen Minimalwert fällt, wird empfohlen, die Dosierung anzupassen und die Gerinnungsparameter nach 2 Tagen erneut zu bestimmen.

Einnahme von Marcoumar mit Nahrung und Getränken

Die Absorptionsrate von Marcoumar wie auch die Clearance von freiem Phenprocoumon ist bei gleichzeitiger Nahrungsaufnahme (z.B. Weizenkleie) leicht reduziert. Die klinische Relevanz scheint gering zu sein. Allerdings reduziert die gleichzeitige Aufnahme von Vitamin K-haltigen Nahrungsmitteln die antikoagulative Wirkung des Marcoumars.

Grapefruit hemmt CYP3A4 und kann zu einem erhöhten Blutungsrisiko führen (siehe Abschnitt 4.5). Bei gleichzeitiger Anwendung von Gojibeeren oder Gojisaft wurde eine Verstärkung der antikoagulativen Eigenschaften von Warfarin beobachtet. Der Mechanismus dieser Interaktion ist augenblicklich unklar und eine ähnliche Interaktion mit Phenprocoumon kann nicht ausgeschlossen werden (siehe Abschnitt 4.5).

Art und Dauer der Anwendung

Die Tabletten unzerkaut mit Flüssigkeit schlucken, nicht vorher auflösen. Bei einer Langzeitbehandlung empfiehlt es sich, die Tagesdosis aus praktischen Gründen abends einzunehmen.

Die Dauer der Antikoagulation sollte nach Möglichkeit schon vor Therapiebeginn festgelegt werden. Die Behandlung mit Marcoumar richtet sich nach den klinischen Bedürfnissen; sie kann sich über mehrere Monate, gegebenenfalls Jahre, erstrecken. Die Indikation zur Antikoagulation ist in regelmäßigen Abständen zu überprüfen.

4.3 Gegenanzeigen

Marcoumar darf nicht angewendet werden

- bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- bei Erkrankungen, bei denen das Blutungsrisiko den möglichen therapeutischen Benefit überwiegt, z.B. hämorrhagische Diathesen, schweren Leberparenchymerkrankungen (siehe Abschnitt 4.4 und 4.8), manifeste Niereninsuffizienz, schwere Thrombozytopenie
- bei Erkrankungen, bei denen der Verdacht auf eine Läsion des Gefäßsystems besteht, z.B.:
 - bei frischem apoplektischem Insult
 - bei Endocarditis
 - bei Perikarditis
 - bei Hirnarterienaneurysma
 - bei dissezierendem Aortenaneurysma
 - bei Ulzera im Magen-Darm-Trakt
 - bei einer Operation am Auge
 - bei Retinopathien mit Blutungsrisiko
 - bei Traumen oder chirurgischen Eingriffen am Zentralnervensystem
 - nach Auftreten von brennenden Schmerzen in den Großzehen mit gleichzeitiger Verfärbung („purple toes“) unter der Einnahme
 - bei kaverneröser Lungentuberkulose
 - nach urologischen Operationen solange Blutungsneigung (Makrohämaturie) besteht
 - bei ausgedehnten offenen Wunden (auch nach chirurgischen Eingriffen)
 - in der Schwangerschaft (Ausnahme: absolute Indikation zur Antikoagulation bei lebensbedrohlicher Heparin-Unverträglichkeit)

Während der Behandlung mit Antikoagulanzen sollten keine diagnostischen oder therapeutischen Verfahren mit einem Risiko für unkontrollierbare Blutungen durchgeführt werden.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**Allgemeine Hinweise**

Marcoumar sollte nur nach strenger Nutzen-Risiko-Abwägung angewendet werden

- bei Anfallsleiden
- bei chronischem Alkoholismus
- bei Nephrolithiasis
- bei mangelnder Compliance des Patienten
- während der Stillzeit

Eine besonders sorgfältige Überwachung der Dosierung ist angezeigt bei Herzdekompensation, leichteren Hepatopathien, Vaskulitis sowie schwerem Diabetes mellitus.

Eine besonders sorgfältige Überwachung der Dosierung ist auch angezeigt, wenn Marcoumar nach Operationen angewendet wird, bei denen eine erhöhte Gefahr sowohl von Thrombosen als auch von Blutungen besteht (z.B. Lungenresektionen, Operationen der Urogenitalorgane, des Magens und der Gallenwege), bei Erkrankungen, bei denen der Verdacht auf eine Läsion des Gefäßsystems besteht (z.B. bei fortgeschrittener Arteriosklerose oder bei fixierter und behandlungsrefraktärer Hypertonie (> 200/105 mm Hg), bei Leberfunktionsstörungen.

Phenprocoumon hat einen engen therapeutischen Bereich. Daher ist bei Wechsel von einem Präparat auf ein anderes Vorsicht geboten und ein engmaschiges Monitoring des INR-Wertes erforderlich.

Bei älteren Patienten und bei Kindern soll die antikoagulative Medikation besonders engmaschig überwacht werden (siehe auch Abschnitt 4.2).

Traumen

Nach Verletzungen (Traumen), wie z.B. infolge eines Unfalls, besteht erhöhte Blutungsgefahr. Der Patient sollte auf die erhöhte Blutungsgefahr bei der Einnahme von Marcoumar hingewiesen und aufgefordert werden, Tätigkeiten zu vermeiden, die leicht zu Unfällen oder Verletzungen führen können.

Marcoumar (entspricht Marcumar)

Interaktionen

Mögliche Interaktionen von Marcoumar mit anderen Arzneimitteln sind sorgfältig zu beachten (siehe Abschnitt 4.5). Phenylbutazon und Analoga sollten bei mit Marcoumar behandelten Patienten nicht angewendet werden.

Eine komplexe Interaktion ergibt sich bei gleichzeitiger Einnahme mit Alkohol: Bei hohem gewohnheitsmäßigem Alkoholkonsum kann die gerinnungshemmende Wirkung herabgesetzt sein, doch ist bei einer beeinträchtigten Leberfunktion auch eine verstärkte Wirkung möglich.

Eingriffe und Operationen

Intramuskuläre Injektionen, Lumbalpunktionen, rückenmarksnahe Regionalanästhesien dürfen unter der Behandlung mit Marcoumar aufgrund der Gefahr massiver Blutungen nicht durchgeführt werden. Bei invasiven diagnostischen Eingriffen ist das Nutzen-Risiko-Verhältnis zwischen Blutungsrisiko und Rethrombose abzuwägen.

Die Bindung von Phenprocoumon an Serumproteine kann bei den unterschiedlichsten Krankheitsbildern verringert sein, sodass die Wirkung des Arzneimittels verstärkt werden kann. Dies erfordert eine besonders engmaschige Überprüfung des INR-Wertes.

Intramuskuläre Injektionen sollten während der Antikoagulationstherapie nach Möglichkeit unterbleiben, da hierbei Blutungen bzw. Hämatome auftreten können. Bei subkutanen und intravenösen Injektionen wird diese Komplikation selten beobachtet.

Besondere Vorsicht ist geboten, wenn es notwendig ist PT/INR für diagnostische oder therapeutische Eingriffe zu erniedrigen (z.B. Angiographie, Lumbalpunktion, kleineren Operationen, Zahnextraktionen, usw.).

Hautnekrosen (meist Hautinfarkte) können zu Beginn der antikoagulativen Therapie auftreten. In diesen Fällen muss die Marcoumartherapie gestoppt werden und der Patient muss umgehend auf Heparin umgestellt werden.

Kalziphylaxie ist ein seltenes Syndrom der Gefäßverkalkung mit Hautnekrose und verbunden mit einer hohen Sterblichkeit. Die Erkrankung wird hauptsächlich bei Patienten mit terminaler Nierenerkrankung beobachtet, die eine Dialyse erhalten, oder bei Patienten mit bekannten Risikofaktoren wie Protein-C- oder -S-Mangel, Hyperphosphatämie, Hyperkalzämie oder Hypoalbuminämie. Es wurden seltene Fälle von Kalziphylaxie gemeldet, in denen Patienten Vitamin-K-Antagonisten, einschließlich Marcoumar, einnahmen, auch wenn sie an keiner Nierenerkrankung litten. Wenn Kalziphylaxie diagnostiziert wird, sollten eine geeignete Behandlung begonnen und das Absetzen von Marcoumar erwogen werden.

Bei Angiographie mit einem Risiko für unkontrollierbare Blutungen ist eine engmaschige Überwachung notwendig.

Überwachung

Eine regelmäßige Kontrolle der Wirkung von Phenprocoumon durch Bestimmung der Thromboplastinzeit ist unerlässlich. Die Gerinnung muss stets vor Behandlungsbeginn und während der Behandlung kontrolliert werden. In den ersten Behandlungstagen sind engmaschige (alle 1 - 2 Tage) Kontrollen angezeigt. Bei stabil eingestellten Patienten sind größere Intervalle zwischen den Kontrollen im Allgemeinen ausreichend (jedoch mindestens regelmäßig alle 3 - 4 Wochen), sofern keine abrupten Änderungen hinsichtlich Nebenmedikationen, Ernährungsgewohnheiten oder Allgemeinzustand (z.B. Fieber) vorliegen.

Unter Langzeittherapie mit Phenprocoumon sollten im Rahmen der ärztlichen Überwachung regelmäßige Leberfunktionsprüfungen durchgeführt werden, da in seltenen Fällen Leberparenchymschäden bis hin zum Leberversagen (einschließlich Todesfälle) im Zusammenhang mit Phenprocoumon berichtet wurden (siehe Abschnitt 4.8). Die Patienten sind darauf hinzuweisen, sich ärztlichen Rat einzuholen, bevor sie die Behandlung fortsetzen, wenn sich Anzeichen und Symptome einer fulminanten Lebererkrankung wie schnell entwickelnde Asthenie begleitet von Ikterus, Dunkelfärbung des Urins, Blutungsneigung oder hepatische Enzephalopathie entwickeln.

Patienten, die ambulant mit Phenprocoumon behandelt werden, sollten einen vom Arzt ausgestellten Ausweis, aus dem die Antikoagulationstherapie ersichtlich ist, bei sich tragen.

Nach Absetzen der Therapie dauert es 7 bis 10 Tage und länger, ehe sich die Gerinnungswerte normalisiert haben.

Zur Latenz bis zum Wirkungseintritt siehe Hinweis in Abschnitt 4.1.

Patienten mit der seltenen hereditären Galaktose-Intoleranz, Laktase-Mangel oder Glukose-Galaktose-Malabsorption sollten Marcoumar nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Phenprocoumon hat einen engen therapeutischen Bereich und somit ist generell Vorsicht bei jeder Begleitmedikation geboten. Die individuelle Fachinformation für jede neue Begleitmedikation ist bezüglich einer möglichen Dosisanpassung oder einer engmaschigeren Überwachung von Phenprocoumon zu überprüfen. Selbst wenn keine Informationen zu einer Interaktion mit Phenprocoumon beschrieben sind, sollte diese Möglichkeit beachtet werden. Wenn Zweifel bezüglich des Ausmaßes einer Interaktion besteht, ist ein intensiveres Monitoring erforderlich.

Aufgrund vielfacher Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten dürfen Patienten während einer Therapie mit Marcoumar weitere Medikamente grundsätzlich nur nach Rücksprache mit dem behandelnden Arzt einnehmen oder absetzen.

Bei gleichzeitiger Behandlung mit anderen Medikamenten oder bei abrupter Umstellung der Ernährungsgewohnheiten und Einnahme von Vitamin-K-haltigen Präparaten sowie bei interkurrenten oder gleichzeitig bestehenden Erkrankungen (z.B. Lebererkrankungen, Herzinsuffizienz) kann es zu einer veränderten Wirksamkeit von Phenprocoumon kommen. In diesen Fällen empfiehlt es sich, häufigere Gerinnungskontrollen vorzunehmen.

Da Phenprocoumon hauptsächlich durch die Isoenzyme CYP450 2C9 und 3A4 metabolisiert wird, kann die gleichzeitige Einnahme von Substraten, Aktivatorn oder Inhibitoren der Cytochrome CYP2C9 und CYP3A4 die Wirkung von Phenprocoumon beeinflussen.

Einfluss anderer Substanzen auf Marcoumar

Substanzen, die die Wirkung von oralen Antikoagulanzen verstärken können

Inhibitoren von CYP2C9 und CYP3A4 oder kompetitive Substrate können die antikoagulative Wirkung von Marcoumar verstärken.

Marcoumar (entspricht Marcumar)

Beispiele von Substanzen, die die antikoagulative Wirkung verstärken:

- andere Antikoagulanzen: unfractioniertes Heparin, niedermolekulare Heparine oder Heparinoide, Acenocoumarol sowie Thrombozytenaggregationshemmer wie Clopidogrel können die Wirkung von Phenprocoumon durch ihre antikoagulativen Eigenschaften verstärken und zu einem erhöhten Blutungsrisiko führen. Wenn eine gleichzeitige Anwendung erforderlich ist, wird eine engmaschigere Überprüfung von Prothrombinzeit /INR empfohlen, speziell zu Therapiebeginn oder bei Absetzen von Phenprocoumon.
- Allopurinol
- Antiarrhythmika: Amiodaron, Chinidin, Propafenon
- Methoxsale (früher Ammoidin)
- bestimmten Antibiotika: Amoxicillin mit oder ohne Clavulansäure, Aminoglykoside, Chloramphenicol, Tetracycline, z.B. Doxycyclin, Trimethoprim-Sulfamethoxazol (Cotrimoxazol) und andere Sulfonamide, Cloxacillin, Makrolide, (z.B. Clarithromycin, Erythromycin-Derivate), Lincosamide (z.B. Clindamycin), N-Methylthiotetrazol-Cephalosporine und andere Cephalosporine (Cefazolin, Cefpodoximproxetil, Cefotaxim, Cefibuten, Ceftriaxon), einige Quinolone (z.B. Levofloxacin)
- Disulfiram
- Fibraten
- Imidazolderivate (z.B. Ketoconazol)
- Triazolderivate
- Analgetika und/oder Antirheumatika: Leflunomid, Phenylbutazon und Analoga, Piroxicam, selektive Coxibe, Acetylsalicylsäure
- Tramadol
- Methyltestosteron und anderen anabolen Steroiden
- Thyroxin
- Zytostatika: Tamoxifen, Fluorouracil und verwandte Prodrugs (z.B. Capecitabin)
- Statine z.B. Simvastatin
- Selektive Serotonin Reuptake Inhibitoren

Glucosamin kann die Wirkung von oralen Vitamin-K-Antagonisten verstärken. Patienten sollten deshalb insbesondere bei Aufnahme und Beendigung einer Glucosamintherapie engmaschig beobachtet werden.

Grapefruit interagiert mit vielen Arzneistoffen einschließlich Phenprocoumon. Es hemmt CYP3A4 und kann zu einem erhöhten Blutungsrisiko führen.

Vorsicht ist geboten, wenn Patienten, die mit Vitamin K Antagonisten wie Phenprocoumon behandelt werden, gleichzeitig Gojisaft oder Gojibeeren zu sich nehmen.

Eine Veränderung der Gerinnungsparameter und/oder Blutungen sind bei Patienten gemeldet worden, die Fluorouracil und verwandte Prodrugs (z. B. Capecitabin) zusammen mit Coumarin-Derivaten wie Warfarin oder Phenprocoumon einnehmen.

Substanzen, die die antikoagulative Wirkung abschwächen können

Induktoren von CYP2C9 oder CYP3A4 können die antikoagulative Wirkung von Marcoumar abschwächen. Beispiele für Substanzen, die die antikoagulative Wirkung antagonisieren, sind:

- Azathioprin
- Barbiturate
- Carbamazepin
- Colestyramin
- Digitalis-Herzglykoside
- Gluthetimid (Aminogluthetimid)
- 6-Mercaptopurin
- Rifampicin
- Metformin
- Thiouracil
- Vitamin-K-haltige Präparate

Bei Barbituraten, Gluthetimid, Rifampicin und Carbamazepin beruht die Interaktion auf einer Induktion mikrosomaler Enzyme, daher ist bei Absetzen der Medikation unter fortlaufender Antikoagulationstherapie aufgrund der Überdosierungsgefahr eine engmaschige Kontrolle angezeigt.

Die Wirkung von Phenprocoumon kann durch gleichzeitige Gabe von Johanniskraut-Zubereitungen abgeschwächt werden. Dies dürfte u.a. durch eine Induktion des Cytochrom-P-450-Enzyms bedingt sein. Eine engmaschige Kontrolle der Gerinnungsparameter, insbesondere zu Beginn und aufgrund der

Überdosierungsgefahr nach Absetzen der Behandlung mit Johanniskraut, sowie eine entsprechende Anpassung der Dosis von Phenprocoumon werden empfohlen.

Substanzen mit variablem Einfluss auf Marcoumar

Eine komplexe Interaktion ergibt sich für Ethanol. Akute Aufnahme potenziert die Wirkung oraler Antikoagulanzen, während chronische Aufnahme diese abschwächt. Bei chronischer Aufnahme von Alkohol und einer Leberinsuffizienz kann es jedoch auch zu einer Wirkungsverstärkung kommen. Estrogen/Progesteron-Kontrazeptiva können die Clearance von Phenprocoumon erhöhen, ohne den antikoagulierenden Effekt zu beeinflussen.

Corticosteroide

Hohe Dosen können die antikoagulative Wirkung von Coumarinen verstärken. Bei niedrigen bis mittleren Dosierungen scheinen nur geringfügige Zu- oder Abnahmen der antikoagulativen Wirkung aufzutreten.

Einfluss von Marcoumar auf andere Substanzen

Marcoumar kann die Wirkung von Sulfonylharnstoffen bei gleichzeitiger Einnahme verstärken (Gefahr von Hypoglykämie).

Marcoumar (entspricht Marcumar)

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Verhütung

Frauen im gebärfähigen Alter, die Marcoumar einnehmen, müssen während der Behandlung wirksame Verhütungsmethoden anwenden und sollten dies drei Monate nach Einnahme der letzten Dosis fortsetzen.

Frauen, die eine Schwangerschaft planen, sollten vor der Schwangerschaft auf eine sicherere Alternative umgestellt werden.

Schwangerschaft

Beruhend auf bisherigen Erfahrungen am Menschen kann Phenprocoumon bei Verabreichung während der Schwangerschaft zu Geburtsschäden und zum Tod des Fötus führen. Es liegen epidemiologische Hinweise vor, dass das Risiko von Geburtsschäden und Fetaltod mit zunehmender Dauer der Exposition gegenüber Phenprocoumon im ersten Trimenon der Schwangerschaft zunimmt, wobei die Rate von schweren Geburtsfehlern stark ansteigt, wenn die Behandlung mit Phenprocoumon über die fünfte Schwangerschaftswoche hinaus fortgesetzt wird.

Bei Exposition gegenüber Phenprocoumon während des zweiten und dritten Trimenons der Schwangerschaft hat der Fötus ein erhöhtes Risiko für eine intrauterine oder unter der Geburt auftretende (zerebrale) Blutung aufgrund einer fötalen Gerinnungshemmung.

Beim Menschen passiert Phenprocoumon die Plazentaschranke.

Phenprocoumon darf nicht während der Schwangerschaft angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Falls die Patientin während der Einnahme von Marcoumar schwanger wird, sollte sie sofort auf eine sicherere alternative Behandlung (z. B. Heparin) umgestellt und eine engmaschige Nachkontrolle inklusive eines Ultraschalls der Stufe II empfohlen werden.

Stillzeit

Bei stillenden Müttern gelangt der Wirkstoff in die Muttermilch, allerdings in so geringen Mengen, dass keine Nebenwirkungen beim Säugling zu erwarten sind. Vorsichtshalber wird jedoch eine Prophylaxe durch Verabreichung von Vitamin K1 an das Kind empfohlen.

Fertilität

Hinsichtlich der Auswirkungen von Marcoumar auf die Fertilität liegen keine Daten vor.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Marcoumar hat keinen bekannten Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils: Aufgrund der Eigenschaften von Phenprocoumon sind Blutungen möglich, an denen verschiedene Organe beteiligt sein können, insbesondere lebensbedrohliche Blutungen im Zentralnervensystem, dem Gastrointestinaltrakt (Meläna), im Respiratorischen Trakt, im Urogenitaltrakt (makro- und mikroskopische Hämaturia), im Uterus (Metrorrhagia, Menorrhagia), in der Leber und der Gallenblase (Haemato-bilia) und in den Augen (siehe 4.2, Besondere Dosierungsanforderungen, Aufhebung der gerinnungshemmenden Wirkung)

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig ($\geq 1/10$)

Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)

Selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)

Sehr selten ($< 1/10.000$)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Übersichtstabelle der Nebenwirkungen

Erkrankungen des Immunsystems	
Nicht bekannt	Hypersensitivität (z.B. Henoch-Schonlein Vasculitis, allergische Dermatitis)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Selten	Haemorrhagische Anämie
Gefäßerkrankungen	
Sehr Häufig	Blutungen
Gelegentlich	Brennende Schmerzen in den Großzehen mit gleichzeitiger Verfärbung der Großzehen (purple toes)
Gastrointestinale Störungen	
Nicht bekannt	Gastrointestinale Störungen wie z.B. Übelkeit, Appetitminderung, Erbrechen, Diarrhoe
Leber- und Gallenerkrankungen	
Sehr selten	Hepatitis, Ikterus, Leberversagen mit erforderlicher Lebertransplantation oder mit Todesfolge, Leberparenchymschäden (siehe Abschnitt 4.4)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Selten	reversible Alopecia diffusa, Urtikaria, Exanthem, Pruritus, Dermatitis
Nicht bekannt	Kalziphylaxie
Nicht bekannt	Schwere Hautnekrosen manchmal mit Todesfolge (Purpura fulminans) oder der Folge einer dauerhaften Behinderung, allergische Hautreaktion
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	
Nicht bekannt	Nach längerer Anwendung (Monate) kann sich – insbesondere bei dazu disponierten Patienten – eine Osteopenie/Osteoporose entwickeln

Marcoumar (entspricht Marcumar)

Hinweise:

Bei aufgetretenen Hautnekrosen (meist Hautinfarkte) ist ein Zusammenhang mit vorbestehendem Mangel an Protein C oder seines Cofaktors Protein S beschrieben worden. Es scheint, dass Nekrosen von lokalen Thrombosen oder Mikrozirkulation begleitet sind, deren Auftreten sich einige Tage nach Beginn der Antikoagulationstherapie zeigt. Es empfiehlt sich, die Wirkung von Marcoumar durch Vitamin K₁ zu unterbrechen und die Antikoagulationstherapie möglichst früh auf Heparin umzustellen, um eine eventuell weitere Thrombosierung zu verhindern. Zusätzlich wird die Verabreichung von Prednison als therapeutische Maßnahme diskutiert.

Bei auftretender Purpura sollte differenzialdiagnostisch eine Thrombozytopenie oder eine allergisch bedingte Vasculitis in Erwägung gezogen werden.

Je nach Ort oder Ausdehnung können auftretende Blutungen im Einzelfall lebensbedrohlich sein oder Schäden hinterlassen, wie z.B. Lähmungen nach einer Nervenschädigung.

Die Antikoagulationstherapie kann zu einer erhöhten Freisetzung von Material aus atheromatösen Plaques führen und das Risiko für Komplikationen durch systemische Cholesterol-Mikroembolisation einschließlich „purple toes syndrome“ erhöhen. Die Beendigung der Phenprocoumon-Therapie muss erwogen werden, wenn solche Phänomene beobachtet werden.

Unter Langzeittherapie mit Marcoumar sollten im Rahmen der ärztlichen Überwachung regelmäßige Leberfunktionsprüfungen durchgeführt werden, da in seltenen Fällen Leberparenchymschäden auftreten können.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn, Webseite: <http://www.bfarm.de> anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Eine Überdosierung führt zu einer zu langen Thromboplastinzeit und eventuell zu Blutungen. Falls der INR-Wert während der Behandlung mit Marcoumar den oberen therapeutischen Grenzwert übersteigt, werden eine Dosisreduzierung und die erneute Überprüfung der Gerinnungsparameter nach 2 Tagen empfohlen.

Bei geringfügiger Überdosierung und leichteren Blutungen (wie z.B. vorübergehendes Nasenbluten, mikroskopische Hämaturie, isolierte kleine Hämatome) genügt es meist, die Dosis vorübergehend zu verringern. In diesen Fällen ist es besser, kein Phytomenadion (Vitamin K₁) zu verabreichen, da dadurch eine effektive Antikoagulation für mehrere Tage verhindert wird.

Nach akuter Einnahme großer Dosen steht beim Menschen während der ersten 24 Stunden eine kapillartoxische Wirkung mit Hirnödemen im Vordergrund. Danach kommt es zu Erhöhung des INR-Wertes und zu Blutungen.

Erkennbare Zeichen einer akuten Überdosierung können, abhängig von deren Ausmaß, sein:

Blutbeimengungen im Urin, petechiale Blutungen an Stellen mechanischer Belastung, spontane Haut- und Schleimhautblutungen, Blutstuhl, Verwirrheitszustände bis hin zur Bewusstlosigkeit.

Bewusstlosigkeit kann ein Anzeichen für eine Gehirnblutung sein. Die sofortige notärztliche Behandlung ist erforderlich.

In den meisten Fällen können weniger schwere Blutungen durch das Absetzen des Antikoagulans kontrolliert werden.

Therapie/Antidote

Spezifischer Antagonist: Vitamin K₁.

Vitamin K₁-(Phytomenadion) ist in der Lage, die antikoagulative Wirkung innerhalb von 24 Stunden aufzuheben.

Bei behandlungsbedürftigen Blutungen sollten 5 bis 10 mg Vitamin K₁ oral verabreicht werden. Nur bei lebensbedrohlichen Blutungen sollten 10 bis 20 mg Vitamin K₁ langsam i.v. (cave anaphylaktoide Reaktion) gegeben werden. Falls der INR-Wert nicht sinkt, soll die Applikation nach einigen Stunden wiederholt werden.

Unterstützende und Notfallmaßnahmen

Wenn in Fällen von sehr starker oder bedrohlicher Blutung (wie z.B. Verdacht auf intrakranielle Blutung, massive gastrointestinalen Einblutung, Notoperationen) der Eintritt der vollen Vitamin-K₁-Wirkung nicht abgewartet werden kann, ist durch Infusion von virusinaktiviertem Prothrombinkomplexkonzentrat (PCC) mit 25-50 IE kg⁻¹ oder von frisch gefrorenem Plasma die Aufhebung der Phenprocoumon-Wirkung möglich.

Durch orale Verabreichung von Colestyramin (fünfmal 4 g/Tag) kann die Elimination von Phenprocoumon zusätzlich beschleunigt werden. Gleichzeitig verhindert Colestyramin die Absorption von Vitamin K.

Eine engmaschige Überwachung der Gerinnungsparameter sollte gewährleistet sein.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antithrombotische Mittel, Vitamin-K-Antagonisten

ATC-Code: B01AA04

Phenprocoumon ist ein Vitamin-K-Antagonist aus der Gruppe der Cumarine. Phenprocoumon ist ein Razemat und liegt als Gemisch aus zwei Enantiomeren vor.

Phenprocoumon hemmt in der Leber die Bildung aktiver Gerinnungsfaktoren (II, VII, IX und X), Protein C und S aus inaktiven „Precursor“-Proteinen. Für diese Aktivierung ist Vitamin K notwendig, welches hierbei zum inaktiven Vitamin-K-2,3-Epoxid oxidiert und anschließend wieder zum nativen Vitamin K reduziert wird (Vitamin-K-Epoxid-Zyklus).

Marcoumar (entspricht Marcumar)

Phenprocoumon unterbricht diesen Zyklus, indem es die enzymatische Reduktion des Epoxides zum Vitamin K hemmt. Hieraus resultiert eine verminderte Regeneration von biologisch wirksamem Vitamin K sowie die Zunahme der inaktiven Vorstufen der Gerinnungsproteine (protein induced by Vitamin K absence [PIVKA]) in Leber und Plasma. Darüber hinaus werden weitere Vitamin-K-abhängige Carboxylierungsreaktionen in anderen Organen durch Phenprocoumon gehemmt (z.B. in Niere, Plazenta, Knochen). Die bereits gebildeten Gerinnungsfaktoren werden durch Marcoumar nicht beeinträchtigt. Aus diesem Grunde erzielt man mit dem Präparat keine sofortige Gerinnungshemmung wie zum Beispiel mit Heparin; *in vitro* ist Marcoumar unwirksam. Die Wirkung von Marcoumar auf die Gerinnung beginnt nach ein bis zwei Tagen; die volle Wirksamkeit wird nach vier bis sechs Tagen erreicht.

Eine Erhöhung der Dosis von Marcoumar führt nicht zur Verkürzung der Latenzzeit. Der Grad der Gerinnungshemmung wird mit der INR/Thromboplastinzeitbestimmung oder einer adäquaten Modifikation dieser Methode überprüft. Gemessene Gerinnungszeiten lassen sich vorzugsweise *in* INR-Werte umrechnen.

Marcoumar zeichnet sich durch eine gleichmäßige, langanhaltende und nicht abrupt aufhörende Wirkung aus. Dank seiner spezifischen, nur auf das Vitamin-K-Enzymsystem gerichteten Wirkung verursacht es keine allgemeine Leberschädigung. Aus diesen Gründen eignet sich Marcoumar ganz besonders für eine Monate oder Jahre dauernde Behandlung (Langzeitantikoagulation).

Die durch Marcoumar induzierte Gerinnungsverzögerung wird durch Antagonisten vom Typ Phytomenadion (Vitamin K1) aufgehoben.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption und Verteilung

Der Wirkstoff von Marcoumar, Phenprocoumon, wird rasch aus dem Magen-Darm-Trakt resorbiert.

Im Plasma wird Phenprocoumon zu etwa 99 % an Plasmaproteine - in erster Linie an Albumin - gebunden und übt auf diese Weise eine Depotfunktion aus. Wegen der langen Verweildauer von eiweißgebundenem Phenprocoumon im Plasma stellen sich konstante Konzentrationen (Fließgleichgewicht) erst mehrere Tage nach Änderung der Erhaltungsdosis ein. Bei Hypoproteinämie wie z.B. beim nephrotischen Syndrom ist die Wirkung von Phenprocoumon aufgrund erhöhter Clearance vermindert.

Das Verteilungsvolumen beträgt ca. 100 - 150 ml/kg.

Die Wirkung von Phenprocoumon auf die Gerinnung beginnt erst nach ca. 2 bis 3 Tagen, da die Kinetik des pharmakologischen Effektes von der Halbwertszeit der Vitamin-K-abhängigen Gerinnungsfaktoren abhängt.

Aus dem Vergleich von pharmakokinetischen Daten nach oraler und intravenöser Gabe kann geschlossen werden, dass eine hohe Bioverfügbarkeit vorliegt.

Phenprocoumon passiert die Plazentaschranke und geht in die Muttermilch über.

Biotransformation und Elimination

Phenprocoumon wird hauptsächlich durch die Isoenzyme CYP450 2C9 und 3A4 metabolisiert.

Die Elimination von Phenprocoumon erfolgt zum überwiegenden Anteil durch Metabolismus in der Leber (Hydroxylierungs- und Konjugationsreaktion), ein Teil der konjugierten Muttersubstanz durchläuft den enterohepatischen Kreislauf. Die Metaboliten werden im Urin ausgeschieden.

Weniger als 15 % der Arzneimittelmenge wird unverändert im Urin ausgeschieden.

Phenprocoumon besitzt eine niedrige hepatische Extraktionsrate, die hepatische Clearance beträgt weniger als 1 ml/min.

Die Eliminationshalbwertszeit beträgt ca. 6,5 Tage.

Kinetik spezieller Patientengruppen

Eine Niereninsuffizienz hat keinen nennenswerten Einfluss auf die Halbwertszeit. Infolge metabolischer Induktion, zum Beispiel durch Barbiturate, kann die Wirksamkeit von Marcoumar abgeschwächt werden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die verfügbaren präklinischen Untersuchungen liefern keine zusätzlichen Ergebnisse im Vergleich zu den bereits beschriebenen klinischen Informationen.

Mutagenität

Untersuchungen zur Mutagenität von Phenprocoumon liegen nicht vor.

Kanzerogenität

Gezielte Untersuchungen zum tumorigenen Potenzial von Phenprocoumon wurden nicht durchgeführt.

Reproduktionstoxizität

Während Warfarin-Exposition wurden im 1. Trimenon Chondrodysplasien (Conradi-Hünemann-Syndrom) sowie im 2. und 3. Trimenon Wachstumsstörungen mit Mikroenzephalie und Optikusatrophie beobachtet. Aufgrund der chemischen Verwandtschaft mit Warfarin muss daher bei Phenprocoumon sowohl mit teratogenen als auch mit embryotoxischen Effekten gerechnet werden.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Laktose
Magnesiumstearat
Maisstärke
Talkum

Marcoumar (entspricht Marcumar)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Braunglasbehältnis: 5 Jahre

HDPE-Plastikflasche: 3 Jahre

Nach Ablauf des auf der Packung angegebenen Verfalldatums soll das Präparat nicht mehr angewendet werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Marcumar ist in Braunglasbehältnissen mit kindersicherem, weißem Schraubverschluss aus Polyethylen sowie in weißen HDPE-Plastikflaschen mit kindersicherem, weißem Schraubverschluss aus Polypropylen in den folgenden Packungsgrößen erhältlich: 25, 50, 100 Tabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

kohlpharma GmbH

Im Holzhau 8

66663 Merzig

8. ZULASSUNGSNUMMER

49550.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

11.05.2001 / 13.03.2009

10. STAND DER INFORMATION

Dezember 2023

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

® Marcoumar ist eine eingetragene Marke der MEDA AB