

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

MARCOUMAR® - Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Tablette enthält als Wirkstoff 3 mg Phenprocoumon.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Eine Tablette enthält 80 mg Laktose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette.

Weiß, runde Tabletten mit beidseitiger Kreuzbruchrille.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung von Thrombose, Embolie, Myokardinfarkt

- Therapie tiefer Venenthrombosen, Lungenembolie und TIA
- Rezidivierende tiefe Venenthrombosen, Lungenembolien
- Myokardinfarkt, wenn ein erhöhtes Risiko für thromboembolische Ereignisse gegeben ist

Prophylaxe von arterieller und venöser Thrombose und Embolie

- Postoperative Prophylaxe tiefer venöser Thrombosen
- Längere Immobilisation nach Hüftchirurgie und Operationen von Femurfrakturen
- Vorhofflimmern
- Herzklappenersatz, mechanisch
- Herzklappenersatz, biologisch

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Beginn der Therapie – Standarddosierung:

Die Dosierung von Phenprocoumon ist durch die Bestimmung der Thromboplastinzeit zu überwachen und individuell anzupassen. Das Messergebnis dieser Bestimmung wird als INR (International Normalized Ratio) angegeben.

Die erste Bestimmung erfolgt stets vor Beginn der Behandlung mit Phenprocoumon.

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

In Abhängigkeit von der Indikation sind folgende INR-Werte anzustreben:

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

Die Therapie wird üblicherweise mit einer höheren Initialdosis eingeleitet. Es wird empfohlen, je nach Ausgangswert der Gerinnungsparameter, am 1. Behandlungstag 2 - 3 Tabletten (entsprechend 6 - 9 mg Phenprocoumon) und am 2. Behandlungstag 2 Tabletten (entsprechend 6 mg Phenprocoumon) zu verabreichen.

Ab dem 3. Behandlungstag muss regelmäßig die Thromboplastinzeit 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 1½ Tabletten (entsprechend 4,5 mg Phenprocoumon) gegeben.
- Liegt der INR-Wert im angestrebten therapeutischen Bereich, wird täglich 1 Tablette (entsprechend 3 mg Phenprocoumon) gegeben.
- Liegt der INR-Wert höher als der therapeutische Bereich, wird täglich ½ Tablette (entsprechend 1,5 mg Phenprocoumon) verabreicht.
- Bei INR-Werten > 4,5 soll keine Phenprocoumon-Gabe erfolgen.

Die Erhaltungsdosis muss dann - ebenso wie die Initialdosis - dem ermittelten INR-Wert angepasst werden. In der Regel genügen, je nach individuellem Ansprechen des Patienten, niedrige Erhaltungsdosen von ½ - 1½ Tabletten (1,5 - 4,5 mg Phenprocoumon) pro Tag, um den INR-Wert konstant im angestrebten Bereich zu halten.

Die Gerinnung ist bei stabil eingestellten Patienten in regelmäßigen Zeitabständen mindestens alle 3 - 4 Wochen zu überprüfen.

Sinkt im Verlaufe der Behandlung der Grad der Antikoagulation unter den unteren therapeutischen Grenzwert, genügt es in der Regel, eine Dosisanpassung vorzunehmen und nach 2 Tagen die Gerinnungswerte erneut zu kontrollieren.

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

Die Behandlung mit Marcoumar kann generell ohne langsames Ausschleichen der Medikation abgebrochen werden.

Kontrolle der Therapie mit Phenprocoumon und Aufhebung der Gerinnungshemmung siehe Abschnitte 4.4 und 4.9.

Spezielle Dosierungsanweisungen

Kinder und ältere Patienten

Zur Dosierung bei Kindern unter 14 Jahren liegt kein ausreichendes Erkenntnismaterial vor. Vorsicht und frequentere Kontrollen der Prothrombinzeit und INR werden empfohlen.

Ältere Patienten (besonders über 75 Jahre) brauchen in der Regel geringere Dosen, um den gleichen INR zu erreichen.

Postoperative Prophylaxe tiefer venöser Thrombosen/ Längere Immobilisation nach Hüftchirurgie und Operationen von Femurfrakturen

Bei den meisten thrombosegefährdeten Patienten ist eine 3- bis 4-wöchige Prophylaxe mit Phenprocoumon angezeigt; zumindest hat die Antikoagulation so lange zu erfolgen, bis der Kranke ausreichend mobil ist. Zu frühes Absetzen vergrößert die Thrombosegefahr. Nach Geburten wird Phenprocoumon vom 2. oder 3. Tage an gegeben, wenn kein erhöhtes Blutungsrisiko besteht.

Prophylaxe der arteriellen Embolie

Die Behandlung mit Phenprocoumon richtet sich nach den klinischen Bedürfnissen; sie kann sich über mehrere Monate, gegebenenfalls Jahre erstrecken.

Therapie von Thrombose und Embolie

Bei akuter Thrombose oder bereits bestehender Embolie ist die Einleitung der Antikoagulantientherapie durch intravenöse oder subkutane Applikation von Heparin unerlässlich. Nach Überwindung der akuten Krankheitsphase - d.h. frühestens nach zwei, je nach klinischen Gegebenheiten nach bis zu zehn und mehr Tagen - kann die Behandlung mit Phenprocoumon weitergeführt werden. Am ersten Übergangstag erhält der Patient neben der unverminderten Menge von Heparin die volle Initialdosis von Phenprocoumon, denn Heparin hat keine Nachwirkung, während Phenprocoumon eine Latenzzeit von ca. 36 - 72 Stunden 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 therapeutischen Bereichs der oralen Antikoagulation ab. Die Behandlung mit Phenprocoumon richtet sich nach den klinischen Bedürfnissen; sie kann sich über mehrere Monate, gegebenenfalls Jahre erstrecken.

Herzinfarkt

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).

Patienten mit Nierenfunktionsstörungen

Nierenfunktionsstörungen haben keinen relevanten Einfluss auf die Eliminationshalbwertszeit. Da aber chronische Nierenerkrankungen mit einer verstärkten Reaktion auf Vitamin K-Antagonisten verbunden sind, ist eine Reduktion der Dosis in Betracht zu ziehen. Eine engmaschige Überwachung ist erforderlich.

Patienten mit Leberfunktionsstörungen

Leberfunktionsstörungen haben keinen relevanten Einfluss auf die Phenprocoumon-Clearance. Trotzdem verstärkt eine Lebererkrankung die Reaktion auf Vitamin K-Antagonisten. Daher ist eine Reduktion der Dosis in Betracht zu ziehen. Eine engmaschige Überwachung ist erforderlich.

Handhabung bei vergessener Dosis

Die antikoagulante Wirkung von Marcoumar hält 24h an. Hat der Patient eine Dosis vergessen, ist die Dosis sobald wie möglich, am selben Tag, einzunehmen. Die Dosis wird dabei nicht verdoppelt, um die vergessene Dosis auszugleichen. Im Falle einer vergessenen Dosis ist der Arzt zu informieren.

Perioperatives Management (Bridging)

Die Vorteile und Risiken der perioperativen Überbrückung (Unterbrechung der Therapie - Bridging) von Patienten, welche aufgrund von erhöhtem Thromboembolierisiko mit Vit.K₁-Antagonisten (oralen Antikoagulation - OAK) behandelt werden oder Patienten, die nach einer Operation OAK anwenden sollen, müssen bewertet werden, um einerseits einen Schutz vor perioperativer Thromboembolie und andererseits ein akzeptables Blutungsrisiko sicherzustellen.

Im Allgemeinen wird eine Bridging Therapie mit niedermolekularen Heparinen (Dosierung je nach Risikogruppe) bis zum Erreichen eines INR innerhalb des therapeutischen Bereiches, durchgeführt.

Aufhebung der Antikoagulation

Die Art der Aufhebung der Antikoagulation hängt vom INR-Wert und den klinischen Symptomen ab.

Erhöhter INR-Wert mit und ohne Blutungen: Die Behandlung mit Marcoumar wird ausgesetzt und eine Administration mit Vitamin K könnte erforderlich sein. Details finden Sie unter Abschnitt „4.9 Überdosierung“.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen

Die Tabletten sollen unzerkaut (nicht vorher auflösen!) mit etwas Flüssigkeit eingenommen werden. Bei einer Langzeitbehandlung empfiehlt es sich, die Tagesdosis immer zur gleichen Tageszeit einzunehmen.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile;
- Erkrankungen, bei denen das Blutungsrisiko den möglichen therapeutischen Benefit überwiegt, z.B. moderate bis schwere hämorrhagische Diathesen, Ulzera im Magen-Darm-Bereich, Endocarditis, nach neurochirurgischen Eingriffen, Arteriosklerose oder fixierte und behandlungsrefraktäre Hypertonie ($> 200/105$ mmHg), Leberparenchymerkrankungen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8), schwere Thrombozytopenie;
- Apoplexie, Traumen, Retinopathien mit Blutungsrisiko, Hirnarterienaneurysma, dissezierendes Aortenaneurysma, Perikarditis;
- kavernöse Lungentuberkulose;
- nach urologischen Operationen, solange Makrohämaturie besteht;
- Schwangerschaft; Ausnahme: absolute Indikation zur Antikoagulation bei lebensbedrohlicher Heparin-Unverträglichkeit (siehe Abschnitt 4.6).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

Eine besonders sorgfältige Überwachung der Dosierung ist angezeigt

- nach Operationen, bei denen eine erhöhte Gefahr sowohl von Thrombosen als auch von Blutungen besteht (z.B. Lungenresektionen, Operationen des Urogenitaltraktes, des Magens und der Gallenwege).
- bei Herzdekompensation
- bei Erkrankungen, bei denen der Verdacht einer Läsion des Gefäßsystems besteht (z.B. fortgeschrittene Arteriosklerose; schwere Hypertonie), schwere Hepatopathie und Nierenbeeinträchtigung.
- bei Nephrolithiasis
- bei Anfallsleiden
- bei chronischem Alkoholismus
- bei mangelnder Compliance der Patienten.

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 allen Patienten mit Bluthochdruck ist wegen des erhöhten Risikos schwerer Blutungen die Indikation für eine Antikoagulation unter besonders sorgfältiger Abwägung von Nutzen und Risiko zu stellen.

Bei älteren Patienten und Kindern sollte die Antikoagulationstherapie mit besonderer Sorgfalt überwacht werden (siehe auch Abschnitt 4.2 „Dosierung und Art der Anwendung“).

Bei Krankheiten, bei denen die Plasmaeiweißbindung von Phenprocoumon herabgesetzt sein kann oder bei hypermetabolen Zuständen, z.B. Diabetes mellitus, Thyreotoxikose, Tumoren, Nierenerkrankungen, Infektionen und Fieber, ist eine strenge ärztliche Überwachung erforderlich (strenge Überwachung des INR).

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion ist besondere Vorsicht geboten, da einerseits die Synthese von Gerinnungsfaktoren beeinträchtigt sein kann, andererseits kann eine Thrombozytenfunktionsstörung bestehen.

Bei Resorptionsstörungen im Magen-Darm-Trakt kann die gerinnungshemmende Wirkung von Phenprocoumon verändert sein.

Bei kardialer Dekompensation muss sehr vorsichtig dosiert werden, da die Aktivierbarkeit der Gerinnungsfaktoren bei Vorliegen einer Stauungsleber eingeschränkt sein kann.

Menstruationsblutungen stellen keine Gegenanzeige für Phenprocoumon dar.

Wegen des möglichen teratogenen Effektes von Phenprocoumon sind bei gebärfähigen Frauen während der Therapie und weitere drei Monate nach der letzten Dosis zuverlässige schwangerschaftsverhütende Maßnahmen notwendig (siehe Abschnitte 4.3, 4.6 und 5.3).

Intramuskuläre Injektionen müssen während der Antikoagulantientherapie unterbleiben, da hierbei Blutungen bzw. Hämatome auftreten können. Diese Komplikation tritt nur selten bei subkutaner oder intravenöser Injektion auf.

Bei Patienten unter Antikoagulations-Therapie ist allgemein vor therapeutischen oder diagnostischen Eingriffen (z.B. Angiographie, Lumbalpunktion, Operationen, Zahnextraktionen) das Nutzen-Risiko-Verhältnis zwischen Blutungsgefahr und Thrombose abzuwägen. Eine engmaschige Überwachung ist nötig.

Unter Phenprocoumon-Therapie ist von Angiographien, Lumbalpunktionen und rückenmarksnahen Regionalanästhesien abzusehen.

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

Patienten, die ambulant mit Phenprocoumon behandelt werden, tragen zweckmäßigerweise einen Antikoagulantien-Ausweis und - insbesondere bei Reisen in Gegenden mit unsicherer ärztlicher Versorgung - Phytomenadion (Vitamin K₁, z.B. KONAKION) mit sich.

Hautnekrosen (im Allgemeinen Hautinfarkte) können am Beginn der Antikoagulantien-Therapie auftreten. In diesem Fall muss die Marcoumar Therapie abgebrochen werden und die Antikoagulantientherapie umgehend auf Heparin umgestellt werden, um eventuell weitere Thrombosierung kleinster Hautgefäße zu verhindern. Beim Auftreten von Purpura sollte differentialdiagnostisch eine Thrombozytopenie oder eine allergisch bedingte Vaskulitis in Erwägung gezogen werden (siehe Abschnitt 4.8).

Vereinzelt sind Fälle Cumarin-induzierter Hepatitis - mit oder ohne Ikterus - aufgetreten, die sich nach Absetzen von Phenprocoumon als reversibel erwiesen (siehe Abschnitt 4.8).

Dennoch wurden unter der Behandlung von Phenprocoumon, Fälle von Leberversagen berichtet, welche eine Lebertransplantation erforderten oder tödlich endeten. Aus diesem Grund sollte eine Überwachung der Leberfunktionsparameter bei Patienten unter Langzeittherapie mit Phenprocoumon besonders sorgfältig durchgeführt werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.8).

Bei jedem Patienten, bei dem eine zusätzliche medikamentöse Therapie begonnen oder beendet wird, sollte die Thromboplastinzeit engmaschig überwacht werden, um die Gefahren einer durch Arzneimittelwechselwirkung hervorgerufenen erhöhten Blutungsneigung bzw. Thrombosierung rechtzeitig zu erkennen (siehe Abschnitt 4.5).

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.

Kontrolle der Therapie mit Phenprocoumon

Eine Kontrolle der Wirkung von Phenprocoumon durch Bestimmung der Thromboplastinzeit (Quick-Wert bzw. INR-Wert) ist unerlässlich. Die erste Bestimmung erfolgt vor Behandlungsbeginn, die weiteren Kontrollen finden zunächst alle 1 - 2 Tage statt. Bei ausreichender Erfahrung mit der Erhaltungsdosis kann man sich - dank der konstanten Wirkung des Präparates - später auf größere Intervalle (z.B. eine Bestimmung alle 4 Wochen) beschränken, sofern der Zustand des Patienten oder die sonstige Medikation keine abrupte Veränderung erleidet.

Häufigere Kontrolle ist insbesondere erforderlich bei gleichzeitiger Gabe von Arzneimitteln, welche die Wirkung oder die Ausscheidung der Antikoagulantien beeinflussen (siehe Abschnitt 4.5).

Für den therapeutischen Bereich gelten die diesbezüglichen Angaben der Bestimmungsmethode bzw. des dazu eingesetzten Thromboplastin-Reagens (siehe Abschnitt 4.2). In Situationen, in welchen ein erhöhtes Blutungsrisiko besteht, sollte der INR zwischen 1,5-2,5 liegen. Präoperativ und perioperativ sollte die Blutgerinnung nur mit Heparin eingestellt werden.

Sinkt im Verlaufe der Behandlung der Grad der Antikoagulation unter den unteren therapeutischen Grenzwert, sollte eine Dosisanpassung vorgenommen werden und nach 2 Tagen die Gerinnungswerte erneut kontrolliert werden.

Jede Tablette enthält 80 mg Laktose. Patienten mit der seltenen hereditären Galaktose-Intoleranz, völligem Laktase-Mangel oder Glukose-Galaktose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel 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 die Möglichkeit einer Interaktion beachtet werden. Wenn Zweifel bezüglich des Ausmaßes einer Interaktion besteht, ist ein intensiveres Monitoring, bei Beginn oder Abbruch einer Therapie, erforderlich.

Da Phenprocoumon hauptsächlich durch die CYP450 Isoenzyme 2C9 und 3A4 metabolisiert wird, kann die gleichzeitige Anwendung von anderen, durch diese Isoenzyme metabolisierte Arzneimittel, die Wirkung von Phenprocoumon beeinflussen.

Die gleichzeitige Gabe von NSAIDs sollte vermieden werden, da das Blutungsrisiko nicht nur durch die Wirkungsverstärkung auf die Gerinnungshemmung, sondern auch auf Grund der gastrointestinalen Nebenwirkungen der NSAIDs erhöht wird. Im Besonderen ist von einer Kombination von Phenprocoumon mit Phenylbutazon oder Oxyphenbutazon wegen des hohen Blutungsrisikos unbedingt abzuraten. Als Ursache der Wirkungspotenzierung werden eine Verdrängung aus der Plasmaeiweißbindung und stereoselektive Änderungen des Metabolismus angenommen.

Die gleichzeitige Anwendung von Phenprocoumon mit Azol-Antimykotika wie z.B. Miconazol sollte mit besonderer Vorsicht erfolgen, da durch Hemmung des mikrosomalen Enzymsystems die Blutungsneigung verstärkt sein kann; engmaschige Kontrollen der Thromboplastinzeit und Anpassung der Dosis sollte erfolgen; selbst bei topischer Anwendung (z.B. buccal oder vaginal) ist mit einer Wirkungsverstärkung von Phenprocoumon zu rechnen.

Grundsätzlich können folgende Arzneimittel die Antikoagulantienwirkung verstärken und damit die Blutungsneigung erhöhen:

Inhibitoren von CYP 2C9 und CYP3A4 oder das Vorhandensein anderer konkurrierender Substrate kann die antikoagulatorische Wirkung von Marcoumar potenzieren.

- *Analgetika/Antiphlogistika*: Acetylsalicylsäure und andere Salicylate sowie einige andere NSAIDs, einschließlich COX-2-Hemmer; diese können zur Verdrängung von Phenprocoumon aus der Plasmaeiweißbindung führen, die Blutungsneigung durch Wirkung auf die Thrombozyten verstärken und somit die Gefahr gastrointestinaler Blutungen erhöhen.
- *Tramadol*
- *Glucosamin*: Erhöhte INR-Werte wurden bei Patienten berichtet, die Glucosamin und orale Vitamin-K- Antagonisten gleichzeitig einnahmen. Mit oralen Vitamin-K-Antagonisten behandelte Patienten sollten daher zum Zeitpunkt der Einleitung oder Beendigung einer Glucosamin-Therapie engmaschig überwacht werden.
- *Antiarrhythmika*: Amiodaron, Chinidin, Propafenon;
- *Antibiotika*: Sulfonamide, Cephalosporine (Hemmung des hepatischen Vitamin-K-Metabolismus, z.B. Ceftriaxone), Chinolone (z.B. Levofloxacin), Makrolide (verminderte Clearance von Phenprocoumon und Inhibition mikrosomaler Enzyme möglich, z.B. Clarithromycin, Erythromycin Derivate), Chloramphenicol (Inhibition des hepatischen Metabolismus), Amoxicillin mit und ohne Clavulansäure, Cloxacillin, Cotrimoxazol, Tetracycline (z.B. Doxycyclin), Aminoglykoside (verminderte Verfügbarkeit von Vitamin K), Lincosamide (z.B.: Clindamycin);
- *Imidazol- Derivate* (z.B. Ketokonazol)
- *Triazol-Antimykotika und Nitroimidazol-Derivate*: Triazolderivate (z.B. Miconazol) und Metronidazol hemmen Cytochrom P450 abhängige Enzyme und dadurch den oxidativen Abbau der Antikoagulantien.
- *Antimalariamittel*: Chinin, Chinidin;
- *Virustatika*: z.B. Saquinavir inhibiert mikrosomale Enzyme;
- *Antidepressiva*: selektive Serotonin-Reuptake-Hemmer (SSRIs);
- *Spezielle Immunsuppressiva*: Leflunomid;

- *Uricostatika*: Allopurinol führt zur Enzyminhibition;
- *Lipidsenker*: Fibrate verdrängen Phenprocoumon aus der Plasmaeiweißbindung; Statine (z.B. Simvastatin) hemmen CYP2C9;
- *Protonenpumpenhemmer*: Omeprazol inhibiert das CYP450 Enzymsystem;
- *Hormone*: Thyroxin erhöht den Katabolismus Vitamin-K-abhängiger Gerinnungsfaktoren; anabole Steroide, Glucagon;
- *Antiöstrogene*: Tamoxifen;
- *Antiadiposita*: Orlistat beeinflusst die Verfügbarkeit von Vitamin K;
- *Disulfiram* inhibiert mikrosomale Enzyme;

Auch die gleichzeitige Anwendung von Heparin, Heparinoiden, Thrombininhibitoren oder Thrombozytenaggregations-Hemmern (z.B. Clopidogrel) kann die Wirkung von Phenprocoumon verstärken und dadurch zu einem erhöhten Blutungsrisiko führen. Wenn eine gleichzeitige Anwendung mit Phenprocoumon unerlässlich ist, wird eine frequentere Kontrolle der Prothrombinzeit und INR, besonders am Beginn und am Ende der Therapie mit Phenprocoumon, empfohlen.

Bei gleichzeitiger Einnahme von Fluorouracil und verwandten Prodrugs zusammen mit Cumarin-Derivaten wie Phenprocoumon und Warfarin wurde über das Auftreten von veränderten Koagulationsparametern und/oder Blutungen berichtet.

Die Antikoagulantienwirkung kann vermindert werden durch:

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
- Griseofulvin
- Phenytoin

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

Bei gleichzeitiger Gabe von Sulfonylharnstoffderivaten kann deren blutzuckersenkende Wirkung verstärkt werden (Hypoglykämiegefahr).

Es wurde beobachtet, dass die Wirkung von Phenprocoumon durch Johanniskraut-Zubereitungen (*Hypericum perforatum* Extrakte) vermindert wird, möglicherweise in Folge der Induktion metabolisierender CYP450-abhängiger Enzyme. Häufigere Kontrollen der Prothrombinzeit werden insbesondere zu Beginn und nach Absetzen der Behandlung mit Johanniskraut empfohlen.

Unterschiedliche Wechselwirkungen:

Östrogen- oder gestagenhaltige Kontrazeptiva erhöhen die Clearance von Phenprocoumon ohne die gerinnungshemmende Wirkung zu verändern.

Corticosteroide

Hohe Dosen können den Antikoagulationseffekt der Cumarine verstärken. Bei der Gabe von niedrigen bis zu moderaten Dosen zeigen sich nur kleine Zu- oder Abnahmen der Gerinnungshemmung.

Einnahme von Marcoumar zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken:

Alkohol hat auf die Wirkung oraler Antikoagulantien unterschiedliche Wirkungen. Starke Trinker können eine Verminderung der gerinnungshemmenden Wirkung erfahren, obwohl diese beim Vorhandensein einer Leberfunktionsstörung auch verstärkt sein kann. Akute Einnahme kann die Wirkung von Phenprocoumon verstärken.

Die Absorption von Marcoumar, als auch die Clearance von Phenprocoumon wird, bei gleichzeitiger Aufnahme mit Nahrungsmitteln, leicht verringert. Die klinische Relevanz scheint jedoch gering. Die Aufnahme von Vitamin K – reichen Nahrungsmitteln kann jedoch die antikoagulatorische Wirkung von Marcoumar aufheben.

Frisches Gemüse (Spinat, verschiedene Kohlsorten) kann auf Grund seines Vitamin-K₁-Gehaltes die antikoagulatorische Wirkung von Phenprocoumon reduzieren (vor allem wenn es schonend zubereitet oder in größeren Mengen verzehrt wird).

Grapefruitsaft ist ein starker Inhibitor des Enzyms CYP3A4 und kann in Kombination mit Phenprocoumon zu einer erhöhten Blutungsgefahr führen.

Vorsicht ist auch geboten bei gleichzeitiger Einnahme von Phenprocoumon und Konsumation von Goji - Beeren und - Saft. Es wurde berichtet, dass die antikoagulante Wirkung von Warfarin verstärkt wird. Da der Mechanismus jedoch nicht bekannt ist, kann diese Interaktion für Phenprocoumon auch nicht ausgeschlossen werden.

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 (siehe Abschnitt 4.4).

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 Fetal Tod 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

Keine bekannt.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils:

Aufgrund der Eigenschaften von Phenprocoumon sind Blutungen möglich, an denen verschiedene Organe beteiligt sein können und es kann insbesondere zu lebensbedrohlichen Blutungen kommen, die das Kardiovaskuläre System, das Zentralnervensystem, den Gastrointestinaltrakt (Meläna), den Respirationstrakt, den Urogenitaltrakt (Macro- und Microhämaturie), den Uterus (Metrorrhagie, Menorrhagie), die Leber, die Gallenblase

(Hämatobilie) und die Augen betreffen (siehe „Spezielle Dosierungsanforderungen“ und „Aufhebung der Gerinnungshemmung“).

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

Sehr häufig	($\geq 1/10$)
Häufig	($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)
Gelegentlich	($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$)
Selten	($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$)
Sehr selten	($< 1/10.000$)
Nicht bekannt	(Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Organsysteme	Frequenz	Nebenwirkungen
<i>Erkrankungen des Immunsystems</i>	Nicht bekannt	Überempfindlichkeit (z.B.: Henoch-Schönlein Vaskulitis, allergische Dermatitis)
<i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i>	Selten	Hämorrhagische Anämie
<i>Gefäßerkrankungen</i>	Sehr häufig	Hämorrhagien
	Gelegentlich	Brennende Schmerzen in den Zehen mit gleichzeitiger Verfärbung der Großzehen „Purple-Toe“ Syndrom
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes</i>	Nicht bekannt	Gastrointestinale Störungen, wie z.B.: Übelkeit Appetitlosigkeit Erbrechen Diarrhoe
<i>Leber- und Gallenerkrankungen</i>	Sehr selten	Hepatitiden Ikterus Leberversagen (in Einzelfällen mit Todesfolge)
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</i>	Selten	Alopezie
	Nicht bekannt	Hautnekrosen (Hautinfarkte): 3 bis 5 Tage nach Behandlungsbeginn, oft symmetrisch in fettreichem Gewebe Purpura fulminans (manchmal mit Todesfolge) Kalziphylaxie
<i>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</i>	Nicht bekannt	Nach längerer Anwendung (Monate): Osteopenie Osteoporose

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 nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5

1200 WIEN
ÖSTERREICH
Fax: +43 (0) 50 555 36207
Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Bei einer Überdosierung kommt es zu einer Erhöhung der Thromboplastinzeit und abhängig vom Ausmaß der Überdosierung kann es auch zu Blutungen kommen. Steigt der INR- Wert, während der Therapie mit Marcoumar, über das therapeutische Limit, wird empfohlen die Dosis zu reduzieren und die Gerinnungstests nach 2 Tagen zu kontrollieren.

Bei leichter Überdosierung von Marcoumar und klinisch vernachlässigbaren Blutungen (vorübergehendes Nasenbluten, Microhämaturie, kleine Hämatome) ist es oft ausreichend, die Dosis vorübergehend zu verringern oder eine Dosis zu überspringen. In diesem Fall ist es besser kein Phytomenadion (Vitamin K₁) zu verabreichen, da dies die effektive Antikoagulation für mehrere Tage unmöglich macht.

Nach akuter Einnahme großer Dosen steht beim Menschen während der ersten 24 Stunden eine kapillartoxische Wirkung mit Hirnödem 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. Eine sofortige notärztliche Behandlung ist erforderlich.

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

Aufhebung der Gerinnungshemmung

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. Einzeldosen von 20 mg oder Gesamtdosen von 40 mg Phytomenadion sind als obere Grenze zu betrachten. Zu hohe Dosen, d.h. mehr als 40 mg Phytomenadion, sind zu vermeiden, da hierdurch die Weiterführung der Therapie mit Phenprocoumon erschwert wird.

Unterstützende und Notfallmaßnahmen

Wenn in Fällen von sehr starker oder bedrohlicher Blutung der Eintritt der vollen Vitamin-K₁-Wirkung nicht abgewartet werden kann (z.B. bei Verdacht auf intrakranialer Hämorrhagie,

massiver gastrointestinaler Blutungen, Notoperationen), ist durch Infusion von Prothrombinkomplex-Konzentrat (PCC; 25-50 IE/kg) 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.

Eine engmaschige Überwachung der Gerinnungsparameter sollte gewährleistet sein.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antithrombotische Mittel, Vitamin-K-Antagonist, 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 der aktiven Gerinnungsfaktoren II (Thromboplastin), VII, IX und X, als auch 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). 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 Wirkung von Phenprocoumon auf die Gerinnung ist indirekt, die bereits gebildeten Gerinnungsfaktoren werden nicht beeinträchtigt. Aus diesem Grunde erzielt man mit dem Präparat keine sofortige Gerinnungshemmung wie z.B. mit Heparin; in vitro ist Phenprocoumon unwirksam. Die Wirkung von Phenprocoumon auf die Gerinnung beginnt nach 1 - 2 Tagen; entsprechend der biologischen Halbwertszeiten der Vitamin-K-abhängigen Gerinnungsfaktoren wird die volle Wirksamkeit erst nach 4 - 6 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 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 Leberbeeinträchtigung. Aus diesen Gründen eignet sich Marcoumar ganz besonders für eine Monate oder Jahre dauernde Behandlung (Langzeitantikoagulation).

Phytomenadion (Vitamin K₁, z.B. KONAKION) vermag die durch Phenprocoumon induzierte Gerinnungsverzögerung aufzuheben.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Phenprocoumon wird rasch aus dem Magen-Darm-Trakt resorbiert.

Verteilung

Nur ein kleiner, aber recht konstanter Anteil des gesamten Phenprocoumongehaltes im Blut liegt in freier, pharmakodynamisch aktiver Form vor; 99 % sind an Plasmaproteine, hauptsächlich Albumin, gebunden und üben 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.

Biotransformation und Elimination

Die Eliminationshalbwertszeit aus dem Plasma wurde mit rund 160 Stunden ermittelt. Freies Phenprocoumon wird in der Leber vorwiegend durch die CYP450 Isoenzyme 2C9 und 3A4 zu praktisch inaktiven Metaboliten hydroxyliert und in weiterer Folge teilweise konjugiert. Die konjugierten Metaboliten durchlaufen zum Teil den enterohepatischen Kreislauf, bevor sie renal ausgeschieden werden. Die Geschwindigkeit der Metabolisierung kann durch bestimmte Arzneimittel sowie durch genetische Polymorphismen des CYP450 2C9 Isoenzyms beeinflusst werden (siehe Abschnitt 4.5).

Pharmakokinetik in besonderen klinischen Situationen

Eine Niereninsuffizienz hat auf die Halbwertszeit keinen nennenswerten Einfluss. Die Wirkung von Phenprocoumon kann durch Enzyminduktion (z.B. durch Barbiturate) abgeschwächt werden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

Chronische Toxizität und Reproduktionstoxizität

Chronische Behandlung mit hohen oralen Dosen führt zu Leberparenchymschäden mit makro- und mikroskopisch feststellbaren Hämatomen, toxischen Läsionen der kleinen Blutgefäße, akuten Schwellungen der Glomerula, toxisch-lymphoiden Gefäßreaktionen, Verfettungen im Leberparenchym sowie stellenweise umschriebenen Nekrosen um die Venae centrales. Myokardnekrosen wurden an Mäusen bei Verfütterung von 40 - 200 mg/kg über mehrere Wochen beobachtet.

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 (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 4.6).

Mutagenität, Kanzerogenität

Untersuchungen zur Mutagenität und gezielte Untersuchungen zum tumorigenen Potential von Phenprocoumon liegen nicht vor.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Laktose
Maisstärke
Talk
Magnesiumstearat (Ph. Eur.)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

HDPE-Fläschchen: 4 Jahre (48 Monate)

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Weißes HDPE-Fläschchen mit Schraubverschluss aus Polypropylen.

Packungsgrößen: 25 und 100 Stück

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Viatrix Austria GmbH, 1110 Wien

8. ZULASSUNGSNUMMER

Z.Nr.: 8096

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 24. November 1954

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 13. Januar 2015

10. STAND DER INFORMATION

06.2026

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig.