1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Marcumar

3 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Tablette enthält 3 mg Phenprocoumon.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:
Jede Tablette enthält 80 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Weiße, runde Tabletten mit Kreuzbruchrille auf beiden Seiten. Die Tabletten können in gleiche Hälften geteilt werden, jedoch nicht in gleiche Viertel.

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 und Art der Anwendung

Dosierung

Die Dosierung von Marcumar 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 Marcumar 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 Marcumar (entsprechend 4,5 mg Phenprocoumon) gegeben.
- Liegt der INR-Wert im angestrebten therapeutischen Bereich, wird täglich 1 Tablette Marcumar (entsprechend 3 mg Phenprocoumon) gegeben.

- Liegt der INR-Wert höher als der therapeutische Bereich (INR > 3,5), wird täglich ½ Tablette Marcumar (entsprechend 1,5 mg Phenprocoumon) gegeben. Bei INR-Werten > 4,5 soll keine Marcumar 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 Marcumar (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 Marcumar 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 Marcumar angezeigt; zumindest sollte die Antikoagulation so lange erfolgen, bis der Kranke ausreichend mobil ist. Zu frühes Absetzen vergrößert die Thrombosegefahr. Nach Operationen und Geburten sollte Marcumar vom 2. oder 3. Tag an gegeben werden, wenn kein erhöhtes Blutungsrisiko besteht.

Prophylaxe der arteriellen Embolie

Die Behandlung mit Marcumar 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 Antikoagulanzientherapie 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 Marcumar weitergeführt werden. Am ersten Übergangstag sollte der Patient neben der unverminderten Menge von Heparin die volle Initialdosis von Marcumar erhalten, denn Heparin hat keine Nachwirkung, während Marcumar 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 Marcumar

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

Erster Tag der Umstellung:
a) Marcumar: 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) Marcumar: 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) Marcumar: Erhaltungsdosis von ½ bis 1 ½ Tabletten p.d. je nach INR-Wert (siehe orale Dosis ab dem 3. Tag)
b) Heparin: absetzen, wenn Marcumar die volle Wirkung entfaltet.

Besondere Patientengruppen

Ältere 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 Antikoagulanzien einschließlich Marcumar 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 Marcumar 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 Marcumar aufgrund des erhöhten Blutungsrisikos kontraindiziert (s. Abschnitt 4.3).

Vorgehen bei vergessener Einnahme einer Dosis

Der antikoagulative Effekt von Marcumar 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 Antikoagulanzien) 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 Marcumar 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 Marcumar

Eine Kontrolle der Wirkung von Marcumar 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 erfährt.

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.

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

Einnahme von Marcumar mit Nahrung und Getränken

Die Absorptionsrate von Marcumar 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 Marcumars.

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 Antikoagulanzienbehandlung sollte nach Möglichkeit schon vor Therapiebeginn festgelegt werden. Die Behandlung mit Marcumar 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

Marcumar 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 disseziierendem 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 kavernöser 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 Antikoagulanzien 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

Marcumar 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 Marcumar 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 Marcumar hingewiesen und aufgefordert werden, Tätigkeiten zu vermeiden, die leicht zu Unfällen oder Verletzungen führen können.

Interaktionen

Mögliche Interaktionen von Marcumar mit anderen Arzneimitteln sind sorgfältig zu beachten (siehe Abschnitt 4.5). Phenylbutazon und Analoga sollten bei mit Marcumar 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 Marcumar 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 Antikoagulanzientherapie 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 Marcumartherapie 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 Marcumar, einnahmen, auch wenn sie an keiner Nierenerkrankung litten. Wenn Kalziphylaxie diagnostiziert wird, sollten eine geeignete Behandlung begonnen und das Absetzen von Marcumar 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 bis 2 Tage) Kontrollen angezeigt. Bei stabil eingestellten Patienten sind größere Intervalle zwischen den Kontrollen im Allgemeinen ausreichend (jedoch mindestens regelmäßig alle 3 bis 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 Antikoagulanzienbehandlung 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 Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Marcumar 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 Marcumar 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, Aktivatoren oder Inhibitoren der Cytochrome CYP2C9 und CYP3A4 die Wirkung von Phenprocoumon beeinflussen.

Einfluss anderer Substanzen auf Marcumar

Substanzen, die die Wirkung von oralen Antikoagulanzien verstärken können

Inhibitoren von CYP2C9 und CYP3A4 oder kompetitive Substrate können die antikoagulative Wirkung von Marcumar verstärken. Beispiele von Substanzen, die die antikoagulative Wirkung verstärken:

- andere Antikoagulanzien: unfraktioniertes 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, Ceftibuten, Ceftriaxon), einige Chinolone (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 Cumarin-Derivaten wie Warfarin oder Phenprocoumon einnahmen.

Substanzen, die die antikoagulative Wirkung abschwächen können

Induktoren von CYP2C9 oder CYP3A4 können die antikoagulative Wirkung von Marcumar 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, Glutethimid, Rifampicin und Carbamazepin beruht die Interaktion auf einer Induktion mikrosomaler Enzyme, daher ist bei Absetzen der Medikation unter fortlaufender Antikoagulanzientherapie 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 Marcumar

Eine komplexe Interaktion ergibt sich für Ethanol. Akute Aufnahme potenziert die Wirkung oraler Antikoagulanzien, 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 Marcumar auf andere Substanzen

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Verhütung

Frauen im gebärfähigen Alter, die Marcumar 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 Marcumar 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 K_1 an das Kind empfohlen.

Fertilität

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

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

Marcumar 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 Heamaturia), im Uterus (Metrorrhagia, Menorrhagia), in der Leber und der Gallenblase (Haematobilia) 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 (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100 bis < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1 000 bis < 1/100), selten (≥ 1/10 000 bis < 1/1 000), sehr selten (< 1/10 000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Übersichtstabelle der Nebenwirkungen

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Selten	Haemorhagische Anämie

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

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 Antikoagulanzientherapie zeigt. Es empfiehlt sich, die Wirkung von Marcumar durch Vitamin K_1 zu unterbrechen und die Antikoagulanzientherapie 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 Antikoagulanzientherapie 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 Marcumar 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 Marcumar den oberen therapeutischen Grenzwert übersteigt, werden eine Dosisreduzierung und die erneute Überprüfung der Gerinnungsparameter nach 2 Tagen empfohlen.

Bei geringfügiger Überdosierung and 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 K_1) 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 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, Verwirrtheitszustände 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 K_1.
Vitamin K_1 (Phytomenadion) ist in der Lage, die antikoagulative Wirkung innerhalb von 24 Stunden aufzuheben.

Bei behandlungsbedürftigen Blutungen sollten 5 bis 10 mg Vitamin K_1 oral verabreicht werden. Nur bei lebensbedrohlichen Blutungen sollten 10 bis 20 mg Vitamin K_1 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 intrakraniale Blutung, massive gastrointestinale Einblutung, Notoperationen) der Eintritt der vollen Vitamin-K_1-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: B01A A04

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). 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 Marcumar nicht beeinträchtigt. Aus diesem Grunde erzielt man mit dem Präparat keine sofortige Gerinnungshemmung wie zum Beispiel mit Heparin; *in vitro* ist Marcumar unwirksam. Die Wirkung von Marcumar auf die Gerinnung beginnt nach ein bis zwei Tagen; die volle Wirksamkeit wird nach vier bis sechs Tagen erreicht.

Eine Erhöhung der Dosis von Marcumar 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.

Marcumar 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 Marcumar ganz besonders für eine Monate oder Jahre dauernde Behandlung (Langzeitantikoagulation).

Die durch Marcumar induzierte Gerinnungsverzögerung wird durch Antagonisten vom Typ Phytomenadion (Vitamin K_1) aufgehoben.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption und Verteilung

Der Wirkstoff von Marcumar, 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 Marcumar 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-Hünerman-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

Lactose-Monohydrat
Magnesiumstearat (Ph.Eur.)
Maisstärke
Talkum

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Marcumar ist in weißen HDPE-Plastikflaschen mit Siegelfolie und kindersicherem, weißem Schraubverschluss aus Polypropylen in den folgenden Packungsgrößen erhältlich: 14, 16, 20, 21, 45, 49, 50, 56, 84, 90, 91, 92, 94, 98, 100 Tabletten. Klinikpackung mit 30 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

Viatris Healthcare GmbH
Lütticher Straße 5
53842 Troisdorf

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

6037262.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 3. Dezember 1999
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 29. Oktober 2012

10. STAND DER INFORMATION

Juni 2026

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig