



1. Bezeichnung des Arzneimittels

Marcumar®
Wirkstoff: Phenprocoumon

**2. Verschreibungsstatus/
Apothekenpflicht**

Verschreibungspflichtig

3. Zusammensetzung des Arzneimittels

3.1 Stoff- oder Indikationsgruppe

Antikoagulantia

3.2 Arzneilich wirksamer Bestandteil

1 Tablette enthält 3,0 mg Phenprocoumon.

3.3. Sonstige Bestandteile

Lactose-Monohydrat; Magnesiumstearat (Ph.Eur.); Maisstärke; Talkum.
Enthält Kohlenhydrate, diese entsprechen weniger als 0,01 BE.

4. Anwendungsgebiete

Behandlung und Prophylaxe von Thrombose und Embolie.

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

Hinweis:

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

Hinweis:

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.

5. Gegenanzeigen

Absolute:

- Erkrankungen, die mit einer erhöhten Blutungsbereitschaft einhergehen, z. B. hämorrhagische Diathesen, Leberparenchymkrankungen, manifeste Niereninsuffizienz, schwere Thrombozytopenie
- fixierte und behandlungsrefraktäre Hypertonie (> 200/105 mmHg)
Hinweis:
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.
- Erkrankungen, bei denen der Verdacht einer Läsion des Gefäßsystems besteht, z. B. Ulzera im Magen-Darm-Bereich, Apoplexie, Traumen oder chirurgische Eingriffe am ZNS oder am Auge, Retinopathien mit Blutungsrisiko, fortgeschrittene Arteriosklerose, Hirnarterienaneurysma, dissezierendes Aortenaneurysma, floride Endocarditis lenta, Perikarditis
- bei bekannter Überempfindlichkeit gegen Phenprocoumon oder einen der sonstigen Bestandteile
- bei ausgedehnten offenen Wunden (auch nach chirurgischen Eingriffen)
- kavernöse Lungentuberkulose
- Schwangerschaft (Ausnahme: absolute Indikation zur Antikoagulation bei lebensbedrohlicher Heparin-Unverträglichkeit)

- nach urologischen Operationen, solange Makrohämaturie besteht.

Menstruationsblutungen bilden dagegen keine Kontraindikation für Marcumar.

Besonders sorgfältige Überwachung der Dosierung ist 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), ferner bei Herzdekompensation, Arteriosklerose und Hypertension, leichteren Hepatopathien, Vaskulitis sowie schwerem Diabetes mellitus.

Relative:

- Anfallsleiden
- chronischer Alkoholismus (siehe „Besondere Vorsichtshinweise“)
- Nephrolithiasis
- mangelnde Compliance des Patienten
- Stillzeit.

Verwendung während der Schwangerschaft und Laktation:

Während der Schwangerschaft darf und während der Laktation sollte Phenprocoumon nicht angewendet werden. Es passiert die Plazentaschranke, und somit besteht die Gefahr fetaler Hämorrhagien. Außerdem ist die Anwendung während der Schwangerschaft mit dem potenziellen Risiko kindlicher Missbildungen behaftet (fetales Warfarin-Syndrom). Phenprocoumon geht in die Muttermilch über, daher ist eine Verstärkung der physiologischen kindlichen Hypoprothrombinämie in Einzelfällen nicht auszuschließen. Deshalb sollten Säuglinge von mit Phenprocoumon behandelten Müttern Vitamin K₁ (Konakion®) erhalten.

Das Eintreten einer Schwangerschaft muss während der Therapie mit Phenprocoumon und im Zeitraum von 3 Monaten nach Beendigung der Einnahme wegen des erhöhten Risikos kindlicher Missbildungen sicher verhütet werden.

Besondere Vorsichtshinweise:

Intramuskuläre Injektionen dürfen unter Phenprocoumon-Therapie aufgrund der Gefahr massiver Einblutungen in die Muskulatur nicht erfolgen. Bei invasiven diagnostischen Eingriffen ist das Nutzen-Risiko-Verhältnis zwischen Blutungsrisiko und Retrombose abzuwägen. Unter Phenprocoumon-Behandlung ist von Lumbalpunktionen und rückenmarksnahen Regionalanästhesien sowie anderen diagnostischen oder therapeutischen Maßnahmen mit der Möglichkeit unkontrollierbarer Blutungen abzusehen. Angiographien dürfen während der Behandlung mit Marcumar nicht durchgeführt werden.

Phenylbutazon und Analoga sollten bei mit Marcumar behandelten Patienten nicht angewendet werden.

Bei hohem gewohnheitsmäßigem Alkoholkonsum kann die gerinnungshemmende Wirkung von Marcumar herabgesetzt sein, doch ist bei Leberinsuffizienz auch eine Verstärkung der gerinnungshemmenden Wirkung möglich.

Eine regelmäßige Kontrolle der Wirkung von Phenprocoumon durch Bestimmung der Thromboplastinzeit ist unerlässlich.

Die Gerinnung muss stets vor Behandlungsbeginn 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. 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.

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

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

6. Nebenwirkungen

- Häufig kann es zu Blutungen wie Mikrohämaturie und Zahnfleischbluten kommen, gelegentlich treten Nasenbluten, Hämatome nach Verletzungen und Blutungen aus dem Magen-Darm-Trakt auf.
- Selten können lebensbedrohliche Blutungen auftreten, z. B. im Bereich von Gelenken, Muskeln, hinter dem Retroperitoneum, Bauchspeicheldrüse, Rückenmark, Gehirn, Nebenniere, Herzbeutel, Pleurahöhle, Einblutung in die Darmwand (Antikoagulanzenabdomen), Blutungen aus dem Magen-Darm-Trakt.
- Je nach Ort oder Ausdehnung der Blutung kann diese in Einzelfällen bedrohlich sein oder Schäden hinterlassen, wie z. B. Lähmungen nach Nervenschädigung.
- Selten sind Übelkeit, Appetitlosigkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Urtikaria, Exantheme, Pruritus, Dermatitis, reversible Alopecia diffusa und Netzhautblutungen beobachtet worden.
- Allergische Hautreaktionen können während der Behandlung mit Marcumar auftreten.
- In Einzelfällen sind Hautnekrosen (Hautinfarkte) beobachtet worden. In einigen Fällen führte dies zum Tod oder dauernder Behinderung. Ein Zusammenhang mit vorbestehendem Mangel an Protein C oder seines Cofaktors Protein S ist beschrieben worden. Es scheint, dass Nekrosen von lokalen Thrombosen begleitet sind, deren Auftreten sich einige Tage nach Beginn der Antikoagulantientherapie zeigt. Es empfiehlt sich, die Wirkung von Marcumar durch Vitamin K₁ (Konakion®) zu unterbrechen und die Antikoagulantientherapie wenige Stunden später auf Heparin (Liquemin® N) umzustellen, um eventuell weitere Thrombosierung

kleinster Hautgefäße zu verhindern. Zusätzlich ist die Verabfolgung eines Prednison-Präparates zu empfehlen.

- In Einzelfällen wurden Leberparenchymschäden beobachtet. Hepatitiden mit oder ohne Ikterus wurden gelegentlich beobachtet. Regelmäßige Leberfunktionsprüfungen im Rahmen der ärztlichen Überwachung werden daher empfohlen.
- Bei in extrem seltenen Fällen auftretender Purpura sollte differenzialdiagnostisch eine Thrombozytopenie oder eine allergisch bedingte Vasculitis in Erwägung gezogen werden.
- In der Schwangerschaft sind teratogene und embryotoxische Effekte beobachtet worden.
- In Einzelfällen wurde ein Kompressionssyndrom des Nervus femoralis als Folge einer retroperitonealen Blutung beobachtet.
- Bei Langzeitbehandlung wurde über Osteopenie berichtet.
- In seltenen Fällen kann es zu brennenden Schmerzen mit gleichzeitiger Verfärbung in den Großzehen kommen („purple toes“). Die Antikoagulationstherapie kann zu einer erhöhten Freisetzung von Material aus atheromatösen Plaques führen und das Risiko für Komplikationen durch systemische Cholesteroll-Mikroembolisation einschließlich „purple toes syndrome“ erhöhen. Die Beendigung der Phenprocoumon-Therapie wird empfohlen, wenn solche Phänomene beobachtet werden.

Auswirkungen auf Kraftfahrer und die Bedienung von Maschinen:

Phenprocoumon beeinträchtigt das Fahr- und Koordinationsvermögen nicht.

7. Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

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 Änderungen der Nebenmedikation durch Hinzufügung oder Absetzen zusätzlich eingenommener Medikamente sollten häufigere Gerinnungskontrollen durchgeführt werden.

Eine klinisch bedeutsame **Wirkungsverstärkung** und erhöhte Blutungsgefahr wurde nach gleichzeitiger Anwendung der folgenden Pharmaka beobachtet:

- Acetylsalicylsäure, Piroxicam, selektive Cyclooxygenase-2-Hemmer (COX-2-Hemmer), Fibrate, Imidazol- und Triazol-Derivate, Allopurinol, Disulfiram, Methyltestosteron und andere anabole Steroide, Amiodaron, Schilddrüsenhormone, Amiodin, trizyklische Antidepressiva, Tamoxifen.
- Phenybutazon und Analoga (siehe auch Abschnitt 5, „Besondere Vorsichtshinweise“)
- Bestimmte Antibiotika: Chloramphenicol, Cloxacillin, Erythromycin und Derivate, Tetracycline, Trimethoprim-Sulfamethoxazol und andere Sulfonamide. Aufgrund eines ähnlichen Wirkungsmechanismus wie Phenprocoumon ist bei N-Methylthiotetrazol-Cephalosporinen mit einer Wirkungs-

verstärkung zu rechnen. Einige andere Cephalosporine (Cefazolin, Cefpodoximproxetil, Cefotaxim, Cefitibuten) haben in Einzelfällen zu einer Wirkungsverstärkung von Phenprocoumon geführt.

- Chinidin und Propafenon können bei manchen Patienten die Wirksamkeit von oralen Antikoagulanzen verstärken.
- Prinzipiell ist eine erhöhte Blutungsbereitschaft möglich, wenn gleichzeitig Medikamente verabreicht werden, die die Plättchenaggregation hemmen oder zu Mukosenschäden im Magen-Darm-Trakt führen (z. B. nicht-steroidale Antiphlogistika).
- Eine gleichzeitige Therapie mit unfractioniertem Heparin, niedermolekularen Heparinen oder Heparinoiden kann zu einer verstärkten Blutungsneigung führen.

Eine **Wirkungsabschwächung** oraler Antikoagulanzen wurde nach gleichzeitiger oder vorheriger Anwendung der folgenden Pharmaka nachgewiesen:

- Barbiturate, Corticosteroide, Diuretika, Glutethimid (Aminoglutethimid), Rifampicin, Carbamazepin, 6-Mercaptopurin, Thiouracil, Colestyramin, 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 Antikoagulationstherapie aufgrund der Überdosierungsgefahr eine engmaschige Kontrolle angezeigt.

Es gibt Hinweise darauf, dass in einigen Fällen die Wirkung von Phenprocoumon durch gleichzeitige Gabe von Johanniskraut-Zubereitungen beeinflusst wird. Als zugrunde liegender Mechanismus wird eine Aktivierung des Enzymsystems Cytochrom-P-450 diskutiert. Die klinische Relevanz dieser Interaktion ist bisher jedoch nicht geklärt. Eine engmaschige Kontrolle der Gerinnungsparameter, insbesondere zu Beginn und nach Absetzen der Behandlung mit Johanniskraut, sowie eine entsprechende Anpassung der Dosis von Marcumar werden empfohlen.

Eine Veränderung der Gerinnungsparameter und/oder Blutungen sind bei Patienten gemeldet worden, die Capecitabin zusammen mit Cumarin-Derivaten wie Warfarin oder Phenprocoumon einnahmen. Diese unerwünschten Wirkungen traten innerhalb mehrerer Tage und bis zu mehreren Monaten nach Beginn der Behandlung mit Capecitabin auf, in wenigen Fällen auch innerhalb eines Monats nach Ende der Behandlung mit Capecitabin.

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.

Bei gleichzeitiger Anwendung kann Phenprocoumon die Wirkung von Sulfonylharnstoffen verstärken, sodass es zu einer Hypoglykämie kommen kann.

Estrogen/Progestogen-Kontrazeptiva können die Clearance von Phenprocoumon erhöhen, ohne den antikoagulierenden Effekt zu beeinflussen.

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.

8. Warnhinweise

Keine.

9. Wichtigste Inkompatibilitäten

Inkompatibilitäten sind bisher nicht bekannt.

10. Dosierung mit Einzel- und Tagesgaben

Die Dosierung von Marcumar 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 sollte stets vor Beginn der Behandlung mit Marcumar erfolgen. 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:

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, mechanisch	2,0 bis 3,5
Herzklappenersatz, biologisch	2,0 bis 3,0

Die Therapie wird üblicherweise mit einer höheren Initialdosis eingeleitet. Es wird empfohlen, je nach Ausgangswert der Gerinnungsparameter, 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 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 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 dann — ebenso wie die Initialdosis — dem ermittelten INR-Wert angepasst werden. In der Regel genügen niedrige Erhaltungsdosen von ½ bis 1½ Tabletten Marcumar (1,5 bis 4,5 mg Phenprocoumon) pro Tag, 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.

Zur Dosierung bei Kindern unter 14 Jahren liegt kein ausreichendes Erkenntnismaterial vor.

11. Art und Dauer der Anwendung

Die Dauer der Antikoagulationstherapie sollte nach Möglichkeit schon vor Therapiebeginn festgelegt werden. Die Indikation zur Antikoagulation ist in regelmäßigen Abständen zu überprüfen.

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

Bei den meisten **thrombosegefährdeten Patienten** ist eine 3- bis 4-wöchige Prophylaxe mit Marcumar angezeigt; zumindest sollte die Antikoagulation solange 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.

Bei **akuter Thrombose** oder schon **bestehender Embolie** ist die Einleitung der Antikoagulationstherapie durch intravenöse Applikation von Heparin, z. B. Liquemin N, 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 Liquemin N die volle Initialdosis von Marcumar erhalten, denn Liquemin N 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. Die Behandlung mit Marcumar richtet sich nach den klinischen Bedürfnissen; sie kann sich über mehrere Monate, gegebenenfalls Jahre, erstrecken.

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).

12. Notfallmaßnahmen, Symptome und Gegenmittel

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

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

Blutbeimengungen im Urin, kleine punktförmige 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.

Therapie:

Spezifischer Antagonist: Vitamin K₁ (Konaktion).

Bei leichteren Blutungen genügt zumeist das Absetzen des Antikoagulans.

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.

Wenn in Fällen von sehr starker oder bedrohlicher Blutung der Eintritt der vollen Vitamin-K₁-Wirkung nicht abgewartet werden kann, ist durch Infusion von virusinaktiviertem Prothrombinkomplekonzentrat (PPSB) die Aufhebung der Phenprocoumon-Wirkung möglich.

Durch orale Verabreichung von Colestyramin (fünfmal 4 g/Tag) kann zusätzlich die Eliminationsgeschwindigkeit von Phenprocoumon beschleunigt werden.

Eine engmaschige Überwachung der Gerinnungsparameter sollte gewährleistet sein.

13. Pharmakologische und toxikologische Eigenschaften, Pharmakokinetik, Bioverfügbarkeit, soweit diese Angaben für die therapeutische Verwendung erforderlich sind

13.1 Pharmakologische Eigenschaften

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 Plas-

ma. Darüber hinaus werden weitere Vitamin-K-abhängige Carboxylierungsreaktionen in anderen Organen durch Phenprocoumon gehemmt (z. B. in Niere, Plazenta, Knochen).

13.2 Toxikologische Eigenschaften

a. Akute Toxizität

Nach intravenöser Verabreichung von Phenprocoumon werden LD₅₀-Werte von 32 mg/kg (Maus) und 62 mg/kg (Kaninchen) ermittelt. Der Tod der Tiere tritt unter parethischen Erscheinungen durch Atemlähmung oder durch klonische Krampfstörungen ein.

b. Chronische Toxizität

Chronische Behandlung mit hohen oralen Dosen führt insbesondere 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.

c. Mutagenität

Untersuchungen zur Mutagenität von Phenprocoumon liegen nicht vor.

d. Kanzerogenität

Gezielte Untersuchungen zum tumorigenen Potenzial von Phenprocoumon wurden nicht durchgeführt.

e. 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.

13.3 Pharmakokinetik

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.

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. Im Plasma wird Phenprocoumon zu etwa 99 % an Plasmaproteine — in erster Linie an Albumin — gebunden. 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. Phenprocoumon passiert die Plazentaschranke und geht in die Muttermilch über.

Die maximale gerinnungshemmende Wirkung von Phenprocoumon ist erst nach ca. 2 bis 3 Tagen erreicht, da die Kinetik des pharmakologischen Effektes von der Halbwertszeit der Vitamin-K-abhängigen Gerinnungsfaktoren abhängt.

13.4 Bioverfügbarkeit

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

14. Sonstige Hinweise

Nach Traumen (z. B. infolge eines Unfalls) besteht erhöhte Blutungsgefahr. Bei Behandlungsbeginn sollte eine Gesamtgerinnungsbestimmung zum Ausschluss okkulten Gerinnungsstörungen durchgeführt werden (PTT, Thrombinzeit, Heparin-Toleranztest). Für den Übergang von Heparin (Liquemin N) auf Marcumar ergibt sich etwa folgendes Schema:

Erster Tag der Umstellung:

- a) Marcumar: einmal 2 bis 3 Tabletten
- b) Liquemin N: 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) Liquemin N: 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 1/2 bis 1 1/2 Tabletten p.d. je nach INR-Wert (siehe orale Dosis für die dritten und vierten 24 Stunden)
- b) Liquemin N: absetzen, falls Marcumar die volle Wirksamkeit (siehe Abschnitt 10. „Dosierung mit Einzel- und Tagesgaben“, Angaben der INR-Bereiche) entfaltet.

15. Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre.

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

16. Besondere Lager- und Aufbewahrungshinweise

Keine.

17. Darreichungsformen und Packungsgrößen

- 20 Tabletten N 1
- 50 Tabletten N 2
- 100 Tabletten N 3

Klinikpackung mit 30 Tabletten

18. Stand der Information

Februar 2004

19. Name oder Firma und Anschrift des pharmazeutischen Unternehmers

Hoffmann-La Roche AG
Emil-Barell-Straße 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Telefon (07624) 14-0
Telefax (07624) 1019

Zentrale Anforderung an:

BPI Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 12 55
88322 Aulendorf