



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 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 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 dann – 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 von gleichzeitig verabreichten anderen Medikamenten, falls diese zusätzlich gegeben oder abgesetzt werden (siehe Abschnitt „Bei Einnahme von Marcumar mit anderen Arzneimitteln“).

Die Behandlung mit Marcumar kann ohne Ausschleichen beendet werden.

#### Kinder

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

#### Ältere Patienten

Ältere Patienten (besonders über 75 Jahre) benötigen im Allgemeinen eine niedrigere Dosierung als jüngere Patienten, um denselben INR-Wert zu erreichen.

#### Patienten mit Nierenfunktionsstörungen

Nierenfunktionsstörungen haben keinen signifikanten Einfluss auf die Eliminationshalbwertszeit.

#### Patienten mit Leberfunktionsstörungen

Leberfunktionsstörungen haben keinen signifikanten Einfluss auf den Abbau von Phenprocoumon. Allerdings ist Marcumar aufgrund des erhöhten Blutungsrisikos bei schweren Schäden des Leberparenchyms kontraindiziert (siehe Abschnitt 2).

#### Überbrückung (Bridging)

Vorteile und Risiken einer Überbrückung vor, während und nach einer Operation bei Patienten, die mit Vitamin K Antagonisten (oralen Antikoagulantien) behandelt werden, müssen sorgfältig abgewogen werden. Patienten, die erstmals eine orale Antikoagulationstherapie nach einer Operation erhalten, müssen besonders sorgfältig überwacht werden hinsichtlich ausreichenden Schutzes vor Thromboembolien und einem akzeptablen Blutungsrisiko. Üblicherweise wird eine Überbrückungstherapie 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, hängt vom INR-Wert und den klinischen Bedürfnissen ab. Bei stark erhöhten INR-Werten mit oder ohne Blutungen sollte die Behandlung mit Marcumar unterbrochen werden. Gegebenenfalls ist eine Kontrolle des INR-Wertes mithilfe von intravenösen Vitamin K-Gaben notwendig. Nähere Angaben im Abschnitt „Wenn Sie eine größere Menge Marcumar eingenommen haben, als Sie sollten“.

#### Kontrolle der Therapie mit Marcumar

Eine Kontrolle der Wirkung von Marcumar mittels INR/Thromboplastinzeitbestimmung (Quick-Wert) oder eines anderen geeigneten Tests (zum Beispiel chromogene Substratmethode) ist 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 Zeitabstände (zum Beispiel eine Bestimmung alle vier Wochen) beschränken, sofern der Zustand des Patienten oder die sonstige Medikation keine abrupte Veränderung erfährt.

Für den therapeutischen Bereich gelten die entsprechenden Angaben der Bestimmungsmethode. Beim INR-Wert ist dieser Bereich auf Werte zwischen 2,5 und 5,0 bzw. auf die oben angegebenen Werte begrenzt. Bei einer erhöhten Blutungsneigung sollte der INR-Wert zwischen 1,5 und 2,5 liegen.

Vor und während operativer Eingriffe 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 Aufnahme von Marcumar wie auch die Entfernung von freiem Phenprocoumon ist leicht reduziert bei gleichzeitiger Nahrungsaufnahme (z.B. Weizenkleie). Die klinische Relevanz scheint gering zu sein. Allerdings reduziert die gleichzeitige Aufnahme von Vitamin K-haltigen Nahrungsmitteln die gerinnungshemmende Wirkung von Marcumar.

Grapefruit hemmt CYP3A4 und kann zu einem erhöhten Blutungsrisiko führen (siehe Abschnitt 2). Bei gleichzeitiger Anwendung von Goji Beeren oder Goji Saft 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 der Anwendung

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

#### Dauer der Anwendung

Die Behandlung mit Marcumar sollte nach Möglichkeit schon vor Therapiebeginn festgelegt werden. Die Indikation zur Antikoagulation ist in regelmäßigen Abständen zu überprüfen.

Bei den meisten **thrombosegefährdeten Patienten** ist eine 3- bis 4-wöchige Prophylaxe mit Marcumar angezeigt; zumindest sollte die Antikoagulation so lange erfolgen, bis der Patient ausreichend mobil ist. Zu frühes Absetzen vergrößert die Thrombosegefahr. Nach Operationen und Geburten sollte Marcumar vom 2. oder 3. Tag an gegeben werden.

#### 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 Antikoagulationstherapie durch intravenöse Applikation von Heparin unerlässlich. Nach Überwindung der akuten Krankheitsphase – d.h. frühestens nach 2, in schweren Fällen nach mehreren Tagen – kann die Behandlung mit 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. 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).

Über die Anwendungsdauer entscheidet der behandelnde Arzt. Die Dauer der Antikoagulationstherapie sollte nach Möglichkeit schon vor Behandlungsbeginn festgelegt werden. Ihr Arzt sollte regelmäßig prüfen, ob eine weitere Einnahme von Marcumar nötig ist.

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, wenn Sie den Eindruck haben, dass die Wirkung von Marcumar zu stark oder zu schwach ist.

#### Wenn Sie eine größere Menge Marcumar eingenommen haben, als Sie sollten

Eine Überdosierung führt zu einer zu langen Gerinnungszeit 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.

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.

Verständigen Sie bei dem Verdacht auf eine Überdosierung sofort den behandelnden Arzt. Ihr Arzt wird sich bei der Behandlung der Überdosierung am Krankheitsbild orientieren.

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 Antikoagulanz kontrolliert werden.

#### Therapie/Antidote

Spezifischer Antagonist: Vitamin K<sub>1</sub>.

Vitamin K<sub>1</sub>- (Phytomenadion) ist in der Lage, die gerinnungshemmende Wirkung von Marcumar innerhalb von 24 Stunden aufzuheben.

Bei leichteren Blutungen (wie z.B. vorübergehendes Nasenbluten, mikroskopische Hämaturie (Blut im Urin), isolierte kleine Hämatome (Blutergüsse) genügt es meist, die Dosis vorübergehend zu verringern. In diesen Fällen ist es besser, kein Phytomenadion (Vitamin K<sub>1</sub>) zu verabreichen, da dadurch eine effektive Blutgerinnungshemmung für mehrere Tage verhindert wird.

Bei behandlungsbedürftigen Blutungen sollten 5 bis 10 mg Vitamin K<sub>1</sub> oral verabreicht werden. Nur bei lebensbedrohlichen Blutungen sollten 10 bis 20 mg Vitamin K<sub>1</sub> langsam i.v. (Vorsicht: anaphylaktische Reaktion möglich) gegeben werden. Falls der INR-Wert nicht sinkt, soll die Applikation nach einigen Stunden wiederholt werden.

#### Notfallmaßnahmen

Wenn in Fällen von sehr starker oder bedrohlicher Blutung (wie z.B. Verdacht auf eine Blutung im Gehirn, massive Einblutung in den Magen-Darm-Trakt, Notoperationen) der Eintritt der vollen Vitamin-K<sub>1</sub>-Wirkung nicht abgewartet werden kann, ist durch Infusion von virusinaktiviertem Prothrombinkomplexkonzentrat (PPSB) oder von frisch gefrorenem Plasma die Aufhebung der Phenprocoumon Wirkung möglich.

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

Eine engmaschige Überwachung der Gerinnungsparameter sollte gewährleistet sein.

#### Wenn Sie die Einnahme von Marcumar vergessen haben

Nehmen Sie zum nächsten Einnahmezeitpunkt nicht die doppelte Menge ein, sondern führen Sie die Einnahme in der verordneten Menge fort. Informieren Sie Ihren Arzt, damit er entscheiden kann, ob die Bestimmung des INR-Wertes erforderlich ist.

#### Wenn Sie die Einnahme von Marcumar abbrechen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie die Behandlung mit Marcumar verändern. Wenn Sie die Behandlung mit Marcumar unterbrechen oder vorzeitig beenden, besteht das Risiko eines Gefäßverschlusses durch Blutgerinnsel.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung des Arzneimittels haben, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

#### 4. WELCHE NEBENWIRKUNGEN SIND MÖGLICH?

Wie alle Arzneimittel kann Marcumar Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem Behandelten auftreten müssen.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig: mehr als 1 Behandelte von 10  
Häufig: 1 bis 10 Behandelte von 100  
Gelegentlich: 1 bis 10 Behandelte von 1.000  
Selten: 1 bis 10 Behandelte von 10.000  
Sehr selten: weniger als 1 Behandelte von 10.000

Nicht bekannt: Aufgrund der Eigenschaften von Phenprocoumon sind Blutungen möglich, an denen verschiedene Organe beteiligt sein können, insbesondere lebensbedrohliche Blutungen im Zentralnervensystem und dem Magen-Darm-Trakt (siehe Abschnitt „WIE IST MARCUMAR EINZUNEHMEN?“).

Mögliche Nebenwirkungen:

*Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems*

Selten: Blutarmut (Anämie), bedingt durch Blutungen

*Hormonell bedingte Erkrankungen*

Gelegentlich: Blutungen im Bereich der Bauchspeicheldrüse und der Nebenniere

*Erkrankungen des Nervensystems*

Gelegentlich: Blutungen im Bereich des Rückenmarks und Gehirns

Sehr selten: Kompressionssyndrom des Nervus femoralis infolge einer retroperitonealen Blutung

*Augenerkrankungen*

Gelegentlich: Netzhautblutungen

*Herzkrankungen*

Gelegentlich: Blutungen im Bereich des Herzbeutels

*Gefäßerkrankungen*

Sehr häufig: Blutergerisse (Hämatome) nach Verletzungen

Gelegentlich: benennende Schmerzen in den Großzehen mit gleichzeitiger Verfärbung der Großzehen (purple toes)

*Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums*

Sehr häufig: Nasenbluten (Epistaxis)

Gelegentlich: Blutungen im Bereich der Pleurahöhle

*Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts*

Sehr häufig: Zahnfleischbluten

Gelegentlich: Einblutung in die Darmwand (Antikoagulationstherapie)

Nicht bekannt: Magen-Darm-Störungen wie z.B. Übelkeit, Appetitminderung, Erbrechen, Durchfall (Diarrhoe)

*Erkrankungen des Gallenerkrankungen*

Sehr selten: Leberentzündungen (Hepatitis) mit oder ohne Gelbsucht (Ikterus) Leberversagen, in Einzelfällen mit erforderlicher Lebertransplantation oder mit Todesfolge (siehe Abschnitt „WAS

MÜSSEN SIE VOR DER EINNAHME VON MARCUMAR BEACHTEN“)

*Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes*

Selten: schwere Hautnekrosen (Absterben von Hautbezirken), manchmal mit Todesfolge (Purpura fulminans), allergische Hautreaktionen

*Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen*

Gelegentlich: Blutungen im Bereich von Gelenken, Muskeln, Nicht bekannt: nach längerer Anwendung (Monate) kann sich – insbesondere bei dazu disponierten Patienten – eine Knochenschwund (Osteopenie/Osteoporose) entwickeln

*Erkrankungen der Nieren und Harnwege*

Sehr häufig: Blut im Urin (Hämaturie) einschließlich Mikrohämaturie

Gelegentlich: Blutungen im Bereich des rückseitigen Bauchfells (Retroperitoneum)

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

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

#### Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind.

Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzeigen.

Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

#### 5. WIE IST MARCUMAR AUFZUBEWAHREN?

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

Sie dürfen das Arzneimittel nach dem auf dem Etikett und dem Umkarton nach „Verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des Monats.

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

#### 6. WEITERE INFORMATIONEN

##### Was Marcumar enthält

Der Wirkstoff ist: Phenprocoumon

1 Tablette Marcumar enthält 3,0 mg Phenprocoumon.

Die sonstigen Bestandteile sind: Lactose-Monohydrat; Magnesiumstearat (Ph.Eur.); Maisstärke; Talkum.

Enthält Kohlenhydrate, diese entsprechen weniger als 0,01 BE.

##### Wie Marcumar aussieht und Inhalt der Packung

Marcumar Tabletten sind weiße, runde Tabletten mit einer Kreuzbruchrille auf beiden Seiten in einem Braunglas behältnis mit einem weißen Schraubverschluss aus Polyethylen. Marcumar Tabletten sind in Originalpackungen mit 14, 16, 20, 21, 45, 49, 50, 56, 84, 90, 91, 92, 94, 98 und 100 Tabletten sowie in Klinikpackungen mit 30 Tabletten erhältlich.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

##### Pharmazeutischer Unternehmer

MEDA Pharma GmbH & Co.KG Benzstr. 1

61352 Bad Homburg

Telefon 06172 888 01

Telefax 06172 888 2740

##### Hersteller

3M Health Care Limited

Derby Road

Loughborough

Leicestershire

LE11 5SF

United Kingdom

##### Diese Gebrauchsinformation wurde zuletzt überarbeitet im August 2014.

„Liebe Patientin, lieber Patient“

als Marcumar®-Patient haben Sie die Möglichkeit, sich unter

www.Marcumar.de näher über den Bereich Blutgerinnung zu informieren.

Um in den Marcumar®-Patientenbereich zu gelangen, benutzen Sie bitte folgendes Login:

Benutzername:

Marcumar-Patient

Passwort:

Vitamin-K

Da der Marcumar® Patientenbereich nur für den Marcumar®-Patienten zugänglich ist, bitten wir Sie, die Login-Daten sicher zu verwalten und vor Zugriffen Dritter zu schützen.“