

## FACHINFORMATION/ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Coumadin® 5 mg, Tabletten  
Wirkstoff: Warfarin-Natrium

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Tablette enthält 5 mg Warfarin-Natrium = 3-( $\alpha$ -Acetonylbenzyl)-4-hydroxycumarin-Natrium.  
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

### 3. DARREICHUNGSFORM

Weiß, runde Tabletten mit beidseitiger Bruchrille, eine Seite mit Prägung "5".  
Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

### 4. KLINISCHE ANGABEN

#### 4.1 Anwendungsgebiete

- Prophylaxe und Therapie thromboembolischer Erkrankungen.
- 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.

#### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

##### Dosierung

Die Dosierung von Coumadin 5 mg ist durch die Bestimmung der Prothrombinzeit (PT), die als International Normalized Ratio (INR) angegeben wird, oder einen gleichwertigen Test zu überwachen und individuell anzupassen.

Die erste Bestimmung sollte stets vor Beginn der Behandlung mit Coumadin 5 mg erfolgen.

Angestrebt wird ein wirksamer Bereich je nach Art der vorliegenden Erkrankung von 2,0 - 4,0 INR, das entspricht etwa einem Thrombotest von 8-15 % der Norm.

Die Überwachung der Therapie sollte bevorzugt anhand der INR-Werte erfolgen. In Abhängigkeit von der Indikation sind folgende INR-Werte anzustreben, **die aber für jeden Patienten im Rahmen einer Risiko/Nutzen Bewertung individuell zu betrachten sind.**

##### Mechanische Herzklappen:

Zur Prophylaxe und/oder Behandlung von thromboembolischen Komplikationen, die mit Herzklappenersatz assoziiert werden, sollte bei Patienten mit mechanischen Herzklappen mit einer relativ niedrigen Thrombogenizität (Zweiflügelprothesen in Aortenposition) ein INR von 2,5 (Bereich von 2,0 bis 3,0) und bei mechanischen Herzklappen mit einer relativ hohen Thrombogenizität (Zweiflügelprothesen in Mitralsposition, Kippscheibenprothesen in Aorten- oder Mitralsposition, Kugelförmig- oder Scheibenförmigprothesen) sollte ein INR von 3,0 (Bereich von 2,5 bis 3,5) angestrebt werden.

Bei Verwendung von Kugelförmig- oder Scheibenförmigprothesen sollte Warfarin in Kombination mit 75 - 100 mg Acetylsalicylsäure pro Tag gegeben werden.

##### Biologische Herzklappen:

Zur Prophylaxe und/oder Behandlung von thromboembolischen Komplikationen, die mit Herzklappenersatz assoziiert werden, wird bei Patienten mit biologischen Herzklappen für die ersten 3

Monate nach dem Einsetzen der Klappe eine Warfarin-Therapie mit INR-Ziel-Wert von 2,5 (Bereich von 2,0 bis 3,0) für Klappen in Mitralsposition empfohlen und für Klappen in Aortenposition nahe gelegt. Für Patienten mit zusätzlichen Risikofaktoren kann die Ausdehnung der Behandlung mit Warfarin über die 3 Monate hinaus gerechtfertigt sein.

#### Vorhofflimmern:

Zur Prophylaxe und/oder Behandlung von thromboembolischen Komplikationen, die mit Vorhofflimmern assoziiert werden, sollte für Patienten mit Vorhofflimmern und einem mittleren bis hohen Risiko für thromboembolische Ereignisse ein INR-Ziel-Wert von 2,5 (Bereich von 2,0 bis 3,0) angestrebt werden.

#### Langzeitbehandlung der tiefen Venenthrombose (DVT) und Lungenembolie (PE):

Für die Warfarin-Behandlung sollte ein INR-Wert von 2,5 (Bereich zwischen 2,0 und 3,0) angestrebt werden. Die Mindestdauer für die Rezidivprophylaxe sollte 3 Monate nicht unterschreiten. In Abhängigkeit vom klinischen Befund und der individuellen Risikokonstellation kann eine längere Dauer der Prophylaxe oder unter Umständen eine lebenslange Dauertherapie erforderlich sein.

#### Langzeitbehandlung des Myokardinfarkts:

Zur Verringerung des Sterberisikos, des rezidivierenden Myokardinfarkts und thromboembolischer Ereignisse wie Schlaganfall, systemischer Embolisierung nach Myokardinfarkt sollte ein INR-Wert von 2,5 (im Bereich von 2,0 bis 3,0) angestrebt werden, wenn Warfarin zusammen mit Acetylsalicylsäure angewendet wird. Wenn Warfarin allein genommen wird, kann ein höherer INR - Wert (im Bereich von 3,0 bis 4,0) angestrebt werden. Der Nutzen einer Langzeitantikoagulation muss sehr vorsichtig gegen das Risiko einer Blutung abgewogen werden.

#### Initialdosis:

Vor Beginn der Behandlung mit Coumadin 5 mg sollte stets eine Untersuchung des Gerinnungssystems unter Einschluss von PT, aPTT, Thrombinzeit und Fibrinogen zum Ausschluss verborgener Gerinnungsstörungen durchgeführt werden.

Zur Vermeidung von Hautnekrosen (Purpura fulminans) unter Warfarintherapie sollte die Initialtherapie mit Warfarin in der Regel überlappend mit Heparin erfolgen.

Die Dosierung von Coumadin 5 mg (Warfarin-Natrium) muss individuell entsprechend der Reaktion des Patienten auf das Arzneimittel, wie dies durch INR angezeigt ist, vorgenommen werden. Die Anwendung einer hohen Initialdosis kann das Auftreten von Blutungen oder anderen Komplikationen erhöhen, bietet aber keinen schnelleren Schutz gegen Thrombenbildung und wird daher nicht empfohlen. Niedrige Initialdosen sind angezeigt bei älteren und/oder geschwächten Patienten sowie anderen Patienten, die potenziell stärker als erwartet auf eine Coumadin 5 mg-Therapie ansprechen könnten. Es wird empfohlen, die Coumadin 5 mg -Therapie mit einer Anfangsdosis von ½ - 1 Tablette (2,5 - 5 mg) pro Tag zu beginnen. Die Dosis-Einstellung sollte basierend auf INR-Bestimmungen vorgenommen werden.

Ab dem dritten Behandlungstag mit Coumadin 5 mg muss regelmäßig der INR bestimmt werden. Die Gerinnung sollte bei stabil auf die Behandlung mit Coumadin 5 mg eingestellten Patienten in regelmäßigen Zeitabständen (mindestens alle 3-4 Wochen) überprüft werden.

Die Therapiedauer jedes Patienten sollte individualisiert und nach Möglichkeit schon vor Therapiebeginn festgelegt werden. Im Allgemeinen sollte die Antikoagulationstherapie so lange fortgesetzt werden, bis die Gefahr einer Thrombose oder Embolie nicht mehr besteht. Die Indikation zur Antikoagulation ist in regelmäßigen Abständen zu überprüfen.

#### Erhaltungsdosis:

Die meisten Patienten sind zufriedenstellend mit einer täglichen Dosis von einer ½ - 2 Tabletten (2,5 - 10 mg) einzustellen. Die therapeutische Flexibilität der Dosierung wird durch Brechen der Tablette mit Bruchrille in zwei Hälften erreicht. Die individuelle Dosis und das Dosierungsintervall werden durch die Bestimmung der Prothrombinzeit (PT), die als International Normalized Ratio (INR) angegeben wird, bestimmt.

#### Versäumte Einnahme einer Dosis

Der gerinnungshemmende Effekt von Coumadin 5 mg dauert über 24 Stunden an. Wenn der Patient vergisst, die vorgeschriebene Dosis zur bestimmten Zeit zu nehmen, sollte die Dosis sobald wie möglich am selben Tag eingenommen werden. Der Patient sollte nicht die verpasste Dosis nachholen, indem er die tägliche Dosis verdoppelt, um die verpasste Dosis wettzumachen, sondern den behandelnden Arzt kontaktieren.

#### Kinder

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

#### Ältere Patienten

Ältere Patienten (60 Jahre oder älter) scheinen stärker auf eine Behandlung mit Warfarin anzusprechen. Mit zunehmendem Patientenalter ist weniger Warfarin notwendig, um eine therapeutische Wirkung zu erzielen (siehe Abschnitt 5.2).

#### Patienten mit Störungen der Nierenfunktion

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen ist keine Dosisanpassung notwendig. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion wird eine häufige Überwachung der Gerinnungshemmung empfohlen, um die Dosis von Warfarin innerhalb des therapeutischen Bereichs aufrecht zu erhalten (siehe Abschnitt 5.2).

#### Patienten mit Störungen der Leberfunktion

Leberfunktionsstörungen können die Warfarin-Wirkung erhöhen.

#### Art der Anwendung

Die Tabletten sollen unzerkaut mit reichlich Flüssigkeit (z. B. einem Glas Wasser) eingenommen werden.

### **4.3 Gegenanzeigen**

- Bekannte Überempfindlichkeit gegenüber Warfarin-Natrium oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Mangelnde Compliance (Patienten, bei denen aufgrund unterschiedlichster Ursachen (z.B. Demenz, Alkoholismus, Psychosen u.a.m.) eine regelmäßige Arzneimiteleinnahme und die Durchführung der erforderlichen Kontrolluntersuchungen nicht gewährleistet werden kann, sollten kein Warfarin erhalten).
- Bekanntes Krampfleiden oder Zustände, die zu Krampfanfällen disponieren.
- Schwangerschaft (Ausnahme: absolute Indikation zur Antikoagulation bei lebensbedrohlicher Heparinunverträglichkeit).
- Abortus imminens, Placenta praevia, Eklampsie, Präeklampsie.
- Eine Antikoagulationstherapie mit Coumadin 5 mg ist kontraindiziert, wenn bei einem Patienten die Gefahr einer Blutung als größer eingeschätzt wird als der zu erwartende klinische Nutzen. Hierbei handelt es sich in der Regel um Patienten mit Erkrankungen, die mit einer erhöhten Blutungsbereitschaft oder einem erhöhten Risiko durch Blutungen einhergehen (Störungen der

- Hämatopoese, vorbestehende Gerinnungsdefekte, Leberparenchymerkrankungen, manifeste Niereninsuffizienz mit Urämie, schwere Thrombozytopenie).
- Kürzliche oder geplante Untersuchung des Zentralnervensystems, chirurgische Eingriffe am ZNS oder am Auge; große, offene Wunden als Folge traumatischer Untersuchungen bzw. chirurgischer Eingriffe. Nach urologischen Untersuchungen solange Makrohämaturie besteht.
- Bei floriden Ulzera oder anderen lokalen Veränderungen mit erhöhtem Risiko für Blutungen im Magen-Darm-Trakt, in den Harnwegen oder den Atemwegen.
- Bei zerebrovaskulärer Blutung oder Apoplexie; zerebralem Aneurysma und anderen Gefäßmalformationen, Aortendissektion, fortgeschrittener Arteriosklerose, Perikarditis mit und ohne Perikarderguss.
- Bakterielle Endokarditis.
- ZNS-Trauma (Untersuchungen eingeschlossen), Retinopathie mit Blutungsrisiko.
- Bei fixierter und behandlungsrefraktärer arterieller Hypertonie ( $>200/105$  mmHg).
- Kavernöse Lungentuberkulose.
- Spinale Punktionen und andere diagnostische oder therapeutische Maßnahmen mit der Möglichkeit unkontrollierbarer Blutungen; rückenmarksnahe Regionalanästhesien.

#### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Aufgrund seiner antikoagulatorischen Wirksamkeit kann Coumadin 5 mg Blutungen verursachen. Diese können in nahezu allen Organen auftreten und unter Umständen tödlich verlaufen. Dabei variieren die klinischen Anzeichen, körperlichen Symptome und der Schweregrad der Störung in Abhängigkeit sowohl vom Ort des Auftretens als auch vom Ausmaß der Blutung. Ein INR von mehr als 4,0 scheint keinen zusätzlichen therapeutischen Nutzen bei den meisten Patienten zu haben und ist mit einem höheren Blutungsrisiko assoziiert.

Der INR sollte bei allen behandelten Patienten regelmäßig bestimmt werden. Patienten mit einem hohen Blutungsrisiko können von häufigeren INR Überwachungen, vorsichtiger Dosisanpassung an den gewünschten INR und einer kürzeren Therapiedauer profitieren.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung sind erforderlich bei Nephrolithiasis.

Das Risiko und der Nutzen einer Antikoagulation mit Warfarin muss bei allen hypertensiven Patienten wegen des erhöhten Risikos einer schweren Blutung mit besonderer Vorsicht gegeneinander abgewogen werden.

In einigen Fällen führte dies zum Tod oder dauernder Behinderung.

Menstruationsblutungen bilden keine Kontraindikation für Coumadin 5 mg.

Besonders sorgfältige Überwachung der Dosierung ist angezeigt, wenn Coumadin 5 mg nach Operationen angewendet wird, bei denen sowohl eine erhöhte Gefahr für das Auftreten von Thrombosen als auch von Blutungen besteht (z. B. Lungenresektionen, Operationen der Urogenitalorgane, des Magens und der Gallenwege). Auch Zustände mit einer kardialen Dekompensation, insbesondere mit Stauungshepatopathie bei Rechtsherzinsuffizienz, eine generalisierte schwere Arteriosklerose, arterielle Hypertonie, Leberfunktionsstörungen, Vaskulitiden sowie schwerer Diabetes mellitus erfordern besondere Vorsichtsmaßnahmen.

Auch bei Nekrosen der Haut oder anderer Gewebe ist von einem erhöhten Risiko für die Antikoagulanzen Therapie mit Warfarin auszugehen. Eine besonders sorgfältige Überwachung der Therapie ist erforderlich. Die Dosierung ist häufiger zu überprüfen.

Erblicher oder erworbener Mangel an Protein C oder seines Co-Faktors Protein S wurde mit Hautnekrosen nach Warfarineinnahme in Verbindung gebracht. Es scheint, dass solche Nekrosen durch lokale Thrombosen in Hautgefäßen hervorgerufen werden, deren Auftreten sich einige Tage nach dem Beginn der Antikoagulanzen Therapie klinisch manifestieren kann. Als Erklärung wird eine passagere Hyperkoagulabilität durch die Warfarin-Therapie angenommen, weil beide physiologische Antikoagulanzen (Protein C und Protein S) ebenfalls Vitamin K abhängig sind und ihre kurze

Halbwertszeit zu einer unverhältnismäßig raschen Erniedrigung der Aktivität dieser Faktoren bei noch normalen Aktivitäten für Prothrombin und FX in der Initialphase einer Warfarin-Therapie führt. Durch eine gleichzeitige Therapie mit Heparin wird dieser Hyperkoagulabilität und damit thromboembolischen Komplikationen vorgebeugt.

Die Therapie mit Warfarin sollte nicht fortgesetzt werden, wenn Warfarin im Verdacht steht, Ursache der Nekrose zu sein. Die Therapie mit Heparin sollte dann zur Antikoagulation in Erwägung gezogen werden.

Die Antikoagulationstherapie mit Coumadin 5 mg kann zu einer erhöhten Freisetzung von atheromatöser Plaque aus Emboli führen und das Risiko für Komplikationen durch systemische Cholesterol-Mikroembolisation einschließlich "purple toes syndrome" erhöhen. Die Beendigung der Therapie mit Coumadin 5 mg wird empfohlen, wenn solche Phänomene beobachtet werden. Einige Fälle führten zu Nekrose oder Tod.

Die Therapie mit Warfarin kann bei Patienten mit veränderter glomerulärer Integrität oder einer Nierenerkrankung zu einem akuten Nierenversagen führen. Wahrscheinlich besteht dabei ein Zusammenhang mit dem Auftreten von Episoden mit ausgeprägter Gerinnungshemmung (gekennzeichnet durch hohe INR-Werte) und Hämaturie (siehe Abschnitt 4.2). Einige wenige Fälle wurden bei Patienten ohne vorbestehende Nierenerkrankung berichtet. Bei Patienten mit einem supratherapeutischen INR und einer Hämaturie (einschließlich mikroskopisch festgestellter) ist eine engmaschige Überwachung einschließlich einer Bewertung der Nierenfunktion angeraten.

Calciphylaxie ist ein seltenes Syndrom der Gefäßverkalkung mit Hautnekrose verbunden mit einer hohen Sterberate. Der Zustand tritt hauptsächlich bei Patienten mit terminaler Nierenerkrankung auf, 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 Calciphylaxie gemeldet, in denen Patienten Warfarin einnahmen, auch wenn sie nicht an Niereninsuffizienz erkrankt waren. Wenn Calciphylaxie diagnostiziert wird, sollten eine geeignete Behandlung begonnen und das Absetzen von Warfarin erwogen werden.

### **Besondere Hinweise für den Gebrauch**

Die gerinnungshemmende Wirkung von Warfarin setzt mit einer Latenz von ca. **2-4 Tagen** ein. In der Regel sollte die Einleitung der Warfarintherapie mit Heparin überlappend erfolgen. Nach Absetzen der Therapie dauert es ca. 4-5 Tage, bis sich die Gerinnungswerte normalisiert haben.

Die Patienten sollen einen Ausweis mit sich führen, dass sie mit einem Antikoagulans behandelt werden.

Eine regelmäßige Kontrolle der Wirkung von Warfarin durch Bestimmung des INR oder einen anderen adäquaten Test ist unerlässlich.

Bei invasiven diagnostischen Eingriffen ist das Nutzen-Risiko-Verhältnis zwischen Blutungsrisiko und Rethrombose abzuwägen.

Intramuskuläre (i.m.)-Injektionen dürfen unter Warfarintherapie aufgrund der Gefahr einer massiven Einblutung in die Muskulatur nicht erfolgen.

Der Patient soll keine freiverkäuflichen Arzneimittel ohne ärztlichen Rat anwenden.

Nach Traumen (z. B. infolge eines Unfalls) besteht erhöhte Blutungsgefahr. Der Patient sollte jede Tätigkeit oder Sport unterlassen, die zu traumatischen Verletzungen führen können.

Der Gehalt an Vitamin K in Lebensmitteln kann die Therapie mit Coumadin 5 mg beeinflussen.

Patienten sollen eine normale bilanzierte Diät, die einen gleichbleibenden Gehalt an Vitamin K enthält, essen. Drastische Änderungen im Diätverhalten wie zum Beispiel das Essen von großen Mengen an grünem Blattgemüse oder großen Mengen an Preiselbeeren sind zu vermeiden.

### **Lactose**

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Coumadin 5 mg nicht einnehmen.

#### 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Eine engmaschige ärztliche Überwachung [insbesondere die Bestimmung der Prothrombinzeit (PT), die als International Normalized Ratio (INR) angegeben wird] ist notwendig, wenn Patienten, die auf Coumadin 5 mg eingestellt sind, zusätzlich andere Arzneimittel einnehmen. Die gleichzeitige Anwendung anderer Arzneimittel, auch freiverkäuflicher und/oder pflanzlicher, kann die Wirkung von Antikoagulanzen verstärken oder abschwächen. Deshalb sollte der INR bei jedem Patienten, bei dem eine zusätzliche medikamentöse Therapie begonnen oder beendet wird, sorgfältig überwacht werden, um die Gefahren einer erhöhten Blutungsneigung bzw. einer Thrombosierung rechtzeitig zu erkennen. Zahlreiche Faktoren, einzeln oder in Kombination, wie beispielsweise Reisen, Änderungen der Diät, der Umgebung, des physischen Zustandes und der Medikation (einschließlich pflanzlicher Arzneimittel) können die Reaktion des Patienten auf die Antikoagulationstherapie beeinflussen.

Arzneimittel können mit Coumadin 5 mg durch pharmakodynamische oder pharmakokinetische Mechanismen interagieren. Pharmakodynamische Mechanismen für Arzneimittelinteraktionen mit Coumadin 5 mg sind Synergismus (beeinträchtigte Hämostase, verringerte Blutgerinnungsfaktorsynthese), kompetitive Antagonismen (Vitamin K) und eine veränderte physiologische Kontrollschleife für den Vitamin K-Metabolismus (vererbte Resistenz). Pharmakokinetische Mechanismen für Arzneimittelinteraktionen mit Coumadin 5 mg sind hauptsächlich Enzyminduktion, Enzyminhibition und verringerte Plasmaproteinbindung. Einige Arzneimittel können durch mehr als einen Mechanismus interagieren.

#### **Die folgenden Faktoren, alleine oder zusammen, können die Antikoagulationswirkung verstärken.**

##### *Körpereigene Faktoren:*

- fehlerhafte Blutzusammensetzung (siehe Gegenanzeigen)
- hereditäre Cumarin-Überempfindlichkeit
- Krebs
- vaskuläre Kollagenerkrankung
- Stauungsherzinsuffizienz
- Diarrhoe
- erhöhte Temperatur
- Lebererkrankungen (Infektionen, Hepatitis, Gelbsucht)
- Schilddrüsenüberfunktion
- schlechter Allgemeinzustand
- Steatorrhoe
- Vitamin K-Mangel

##### *Äußere Faktoren:*

##### *a) Arzneimittelklassen und Wirkstoffe, die die Effekte einer Antikoagulation verstärken können:*

Ebenso:

andere Medikamente mit Wirkung auf Blutbestandteile, welche die Hämostase beeinflussen, Mangelerscheinungen bei Diät, langanhaltende Hitzeperioden und unzuverlässige Bestimmungen des INR.

##### *b) Arzneimittelklassen, die möglicherweise die Antikoagulationseffekte verstärken*

| Arzneimittelklassen                                                      | Wirkstoffe    |
|--------------------------------------------------------------------------|---------------|
| Antihypertensive Arzneimittel mit Wirkung auf arterielle Gefäßmuskulatur | Diazoxid      |
| Zentral wirkende adrenerge Stimulanzien                                  | Methyldopa    |
| Vasodilatoren                                                            | Pentoxifyllin |

| Arzneimittelklassen                                                                                                                                            | Wirkstoffe                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| β-Blocker                                                                                                                                                      | Propranolol                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Diuretika*                                                                                                                                                     | Schleifendiuretika (Etacrynsäure, Furosemid)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Antiarrhythmika                                                                                                                                                | Amiodaron                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Antikoagulanzen, Thrombolytika, Plasminogenaktivatoren, Thrombozytenfunktionshemmer, Hämorrheologika                                                           | Dicumarol, Heparin, Clopidogrel, Ticlopidin, tissue-Plasminogenaktivator (t-PA), Streptokinase, Urokinase, Acetylsalicylsäure, Prasugrel, Argatroban, Bivalidurin, Desirudin                                                                                                                                                                                              |
| Blutersatzmittel                                                                                                                                               | Dextran                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Insuline, orale Antidiabetika                                                                                                                                  | Tolbutamid                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Glykogenolytische Hormone                                                                                                                                      | Glucagon                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Antibiotika*                                                                                                                                                   | Amoxicillin, Azithromycin, Cefazolin, Cefixim, Ceftriaxon, Cefuroxim, Ciprofloxacin, Penicillin G (intravenös), Chloramphenicol, Doxycyclin, Erythromycin, Roxithromycin, Telithromycin, Tetracyclin, Piperacillin, Levofloxacin, Norfloxacin, Ofloxacin, Clarithromycin, Miconazol, Nalidixinsäure, Neomycin, Sulfamethizol, Ticarcillin, Trimethoprim / Sulfamethoxazol |
| Arzneimittel gegen Pilzkrankungen*                                                                                                                             | Econazol, Voriconazol, Fluconazol, Itraconazol, Miconazol (intravaginal, systemisch)                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Antiparasitika, antimikrobielle Mittel, Tuberkulosemittel*, Antimalariamittel                                                                                  | Disulfiram, Levamisol, Metronidazol, Aminosalicylsäure                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Antacida und Ulkustherapeutika*, Mittel gegen gastrointestinale ulzerative Kolitis, intestinale Antiphlogistika, gastrointestinal prokinetisch wirksame Mittel | Ranitidin*, Cimetidin, Omeprazol, Olsalazin, Cisaprid                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Gichttherapeutika, Urikosurika                                                                                                                                 | Allopurinol, Sulfinpyrazon, Benzbromaron                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Lipidsenker* (Gallensäure-Austauscherharze, Fibrate, HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren)                                                                            | Atorvastatin*, Fluvastatin, Lovastatin, Pravastatin*, Cerivastatin, Simvastatin, Bezafibrat, Cholestyramin*, Clofibrat, Fenofibrat, Gemfibrozil                                                                                                                                                                                                                           |
| Analgetika, Nichtsteroidale Anti-inflammatorische Arzneimittel (NSAIDs), Salicylate, Opioide                                                                   | Paracetamol, Acetylsalicylsäure, Diclofenac, Fenoprofen, Ibuprofen, Indomethacin, Ketoprofen, Naproxen, Piroxicam, Celecoxib, Ketorolac, Mefenaminsäure, Oxaprozin, Phenylbutazon, Propafenon, Tramadol, Glucosamin                                                                                                                                                       |
| Mittel zur Behandlung des Alkoholmissbrauches                                                                                                                  | Disulfiram                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Mittel zur Behandlung der Adipositas                                                                                                                           | Orlistat                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Antikonvulsiva*                                                                                                                                                | Phenytoin, Valproinsäure                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Antidepressiva*                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Barbiturate/Hypnotika*                                                                                                                                         | Chloralhydrat*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| MAO-Hemmer                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| langwirkende Narkotika                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Psychostimulanzien                                                                                                                                             | Methylphenidat                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer                                                                                                                       | Escitalopram, Fluoxetin, Sertralin, Paroxetin, Fluvoxamin                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Antidementiva                                                                                                                                                  | Memantin                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Antitussiva                                                                                                                                                    | Noscapin                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Inhalationsanästhetika                                                                                                                                         | Halothan                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Tumortheraeutika*                                                                                                                                              | Cyclophosphamid*, Capecitabin, Fluorouracil, Ifosfamid, Carboplatin, Tegafur, Paclitaxel                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Thyreostatika*                                                                                                                                                 | Methimazol*, Propylthiouracil*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Glucocorticoide*                                                                                                                                               | Prednison*, Methylprednisolon                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Schilddrüsenhormone                                                                                                                                            | Levothyroxin, Liothyronin                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |

| Arzneimittelklassen        | Wirkstoffe                                                                                                           |
|----------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Sexualhormone              | Flutamid, Tamoxifen, Toremifen, Medroxyprogesteron, Megestrol                                                        |
| Parasympatholytika         | Tolterodin                                                                                                           |
| selektive Immunsuppressiva | Leflunomid                                                                                                           |
| Impfstoffe                 | Influenza Virus Impfstoff                                                                                            |
| Vitamine*                  | Vitamin E                                                                                                            |
| Phytopharmaka*             | u.a. Bromelain, Danshen, Teufelskrallen (Angelica sinensis), Knoblauch, Ginkgo biloba, Ginseng, Preiselbeer-Produkte |

\* Sowohl über verstärkte als auch über verminderte Antikoagulanzeffekte wurde berichtet.

*und/oder jede gastrointestinale Blutung verschlimmern:*

Nichtsteroidale Antiphlogistika/Antirheumatika

Thrombozytenaggregationshemmer

Pyrazolone

Salicylate

**Die folgenden Faktoren, einzeln oder in Kombination, sind möglicherweise für eine verminderte Antikoagulanzenwirkung verantwortlich:**

*Körpereigene Faktoren:*

- Ödeme
- Hereditäre Cumarin-Resistenz
- Hyperlipidämie
- Schilddrüsenunterfunktion
- Nephrotisches Syndrom



Äußere Faktoren:

Arzneimittelklassen und Wirkstoffe, welche die Antikoagulanzenwirkung vermindern können:

| Arzneimittelklassen                                                         |                                                                                                                             |
|-----------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Diuretika*                                                                  | Spironolactone, Thiaziddiuretika, Chlortalidon                                                                              |
| Endothelin-Rezeptor-Antagonisten                                            | Bosentan                                                                                                                    |
| Antiemetika                                                                 | Aprepitant, Fosaprepitant                                                                                                   |
| Antibiotika*                                                                | Dicloxacillin                                                                                                               |
| Tuberkulosemittel*                                                          | Rifampicin, Rifamycin                                                                                                       |
| Mittel gegen systemische Pilzkrankungen*                                    | Griseofulvin, Terbinafin                                                                                                    |
| Antacida und Ulkustherapeutika*                                             | Sucralfat, Ranitidin*                                                                                                       |
| Lipidsenker* (Gallensäure-Austauscherharze), HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren) | Pravastatin*, Atorvastatin*, Cholestyramin*                                                                                 |
| Antikonvulsiva*                                                             | Primidon, Phenytoin*, Carbamazepin                                                                                          |
| Anxiolytika                                                                 | Meprobamat, Chlordiazepoxid                                                                                                 |
| Antidepressiva*                                                             | Trazodon                                                                                                                    |
| Antipsychotika                                                              | Haloperidol, Clozapin                                                                                                       |
| Barbiturate, Hypnotika*                                                     | Chloralhydrat*, Pentobarbital, Phenobarbital                                                                                |
| Tumortheraeutika*                                                           | 6-Mercaptopurin, Cyclophosphamid*                                                                                           |
| Immunsuppressiva                                                            | Azathioprin                                                                                                                 |
| Adrenocorticoidanaloge, Glucocorticoide*                                    | Corticotropin, Cortisone, Prednison*                                                                                        |
| Hormonantagonist                                                            | Aminoglutethimid                                                                                                            |
| Thyreostatika*                                                              | Propylthiouracil*, Methimazol*                                                                                              |
| Behandlung der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen                      | Raloxifen                                                                                                                   |
| Vitamine*                                                                   | Vitamin C (hochdosiert), Vitamin K                                                                                          |
| enteral anzuwendende Nahrungsergänzungsmittel                               |                                                                                                                             |
| Phytopharmaka*                                                              | Johanniskraut ( <i>Hypericum perforatum</i> ), grünes Gemüse, grüner Tee, Ginseng; Zubereitungen, die Coenzym Q10 enthalten |

\* Sowohl über verstärkte als auch über verminderte Antikoagulanzeneffekte wurde berichtet.

Verschiedene Interaktionen:

Alkohol      Akute Aufnahme verstärkt die Wirkung der Antikoagulanzen.  
Chronische Aufnahme schwächt die Wirkung der Antikoagulanzen ab.

Es wurde berichtet, dass eine gleichzeitige Anwendung von Warfarin und Ticlopidin mit einer cholestatischen Hepatitis assoziiert werden kann.

Erworbene oder angeborene Warfarinresistenz sollte in Betracht gezogen werden, wenn täglich hohe Dosen von Coumadin 5 mg notwendig sind, um den INR des Patienten im therapeutischen Bereich zu halten.

## 4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

### Schwangerschaft

Das Arzneimittel passiert die Placentaschranke und somit besteht die Gefahr lebensbedrohlicher fetaler Hämorrhagien und Spontanaborte. Außerdem ist die Anwendung während der Schwangerschaft mit dem potenziellen Risiko kindlicher Missbildungen behaftet (fetales Warfarin-Syndrom). Neben dem Warfarin-Syndrom treten sowohl nach Exposition im 1. Trimester als auch im 2. und/oder 3.

Trimester ZNS-Defekte vermehrt auf. So sind z.B. mehrere Fälle von Dandy-Walker-Syndrom mit nachgewiesenem oder vermutetem Fehlen des Corpus callosum, Mikroenzephalie und Atrophie des Sehnervs beschrieben.

Daher ist die Anwendung von Coumadin 5 mg in der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe 4.3). Wegen des erhöhten Risikos von Missbildungen für den Fetus sollte eine adäquate Kontrazeption zur Vermeidung einer Schwangerschaft vorgenommen werden.

Nur im Fall einer lebensbedrohlichen Heparinunverträglichkeit darf eine Therapie mit Coumadin 5 mg in der Schwangerschaft nach umfassender und kritischer Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen (siehe 4.3).

Wenn eine Patientin während der Therapie schwanger wird, sollte sie auf das potenzielle Risiko von Missbildungen für das Ungeborene hingewiesen und pränataldiagnostische Maßnahmen zur Früherkennung von Schädigungen (Ultraschall) durchgeführt werden.

#### **Stillzeit**

Warfarin-Natrium geht in nicht wirksamer Form in die Muttermilch über. Kinder, die von mit Coumadin 5 mg behandelten Müttern gestillt werden, zeigten keine Veränderungen der Prothrombinzeiten (PT). Effekte an Frühgeborenen sind nicht untersucht worden. Sicherheitshalber sollte dem Säugling in den ersten 4 Wochen Vitamin K verabreicht werden.

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

Coumadin 5 mg hat keinen oder vernachlässigbaren Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Beim Fahren eines Fahrzeuges oder Bedienen von Maschinen sollte jedoch berücksichtigt werden, dass während der Behandlung Schwindel auftreten kann.

#### **4.8 Nebenwirkungen**

Aufgrund seiner antikoagulatorischen Wirksamkeit kann Coumadin 5mg Blutungen verursachen. Diese können in nahezu allen Organen auftreten und unter Umständen tödlich verlaufen. Dabei variieren die klinischen Anzeichen, körperlichen Symptome und der Schweregrad der Störung in Abhängigkeit sowohl vom Ort des Auftretens als auch vom Ausmaß der Blutung. Hämorrhagische Komplikationen können sich in Form von Paralyse, Parästhesie, Kopfschmerzen oder anderen Schmerzen (in Brust, Magen, Gelenken oder Muskulatur) äußern. Ebenfalls können Schwindel, Kurzatmigkeit, Atem- und Schluckbeschwerden, unklare Schwellungen, Schwäche, Hypotonie oder ein unklarer Schock klinisches Anzeichen einer Blutung sein. Daher sollte eine Blutung als Ursache von unklaren Beschwerden bei antikoagulierten Patienten immer in die differentialdiagnostischen Überlegungen zur Abklärung solcher Beschwerden einbezogen werden und muss nach Möglichkeit ausgeschlossen werden. Dabei ist zu beachten, dass Blutungen während einer antikoagulatorischen Therapie nicht zwangsläufig mit einem INR oberhalb des therapeutischen Zielwertes korrelieren, sondern auch bei INR Werten im Zielbereich und darunter beobachtet wurden.

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

|                       |                                                                   |
|-----------------------|-------------------------------------------------------------------|
| <i>Sehr häufig:</i>   | ≥1/10                                                             |
| <i>Häufig:</i>        | ≥1/100 bis <1/10                                                  |
| <i>Gelegentlich:</i>  | ≥1/1.000 bis <1/100                                               |
| <i>Selten:</i>        | ≥1/10.000 bis <1/1.000                                            |
| <i>Sehr selten:</i>   | <1/10.000                                                         |
| <i>Nicht bekannt:</i> | Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar. |

*Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, Herz- und Gefäßerkrankungen:*

Häufig: Anämie, Hypotonie, Synkope  
Gelegentlich: lebensbedrohliche Blutungen im Herzbeutel  
Selten: Vaskulitis

*Erkrankungen des Nervensystems:*

Gelegentlich: lebensbedrohliche Blutungen im Rückenmark und/oder Gehirn

*Augenerkrankungen:*

Häufig: Netzhautblutungen

*Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums:*

Häufig: Nasenbluten, Angina pectoris - Syndrom, Brustschmerzen, Atemnot, Bluthusten (Hämoptyse)  
Gelegentlich: lebensbedrohliche Blutungen in der Pleurahöhle (Hämothorax)

*Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes:*

Häufig: Blutungen im Gastrointestinaltrakt, Einblutungen in die Darmwand (Antikoagulanzenabdomen), Magenschmerzen einschließlich Krämpfe, rektale Blutungen (Hämatochezie, Meläna), Erbrechen, Übelkeit, Durchfall  
Gelegentlich: Blähungen/Völlegefühl, Schluckstörungen (Dysphagie), Bluterbrechen  
Selten: retroperitoneale Blutung

*Erkrankungen der Nieren und Harnwege:*

Häufig: Mikrohämaturie  
Nicht bekannt: akutes Nierenversagen nach vorangegangener Hämaturie in prädisponierten Patienten (siehe Abschnitt 4.4). Antikoagulanzen-assoziierte Nephropathie (siehe Abschnitt 4.4)

*Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:*

Häufig: Ausschlag, Pruritus, Hautblutungen (Ekchymose, Petechien)  
Gelegentlich: Dermatitis mit Blasenausschlag, Alopezie, Urtikaria, Blässe  
Selten: Hautnekrose (Hautinfarkt).  
Nicht bekannt: Calciophylaxie

*Endokrine Erkrankungen:*

Gelegentlich: lebensbedrohliche Blutungen in der Nebenniere

*Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen:*

Häufig: Hämatome nach Verletzungen

*Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:*

Häufig: Zahnfleischbluten, Kopfschmerzen, Erschöpfung, Asthenie, Schwindel, Ödeme; Gelenk- und Muskelschmerzen (durch Einblutungen)  
Gelegentlich: Überempfindlichkeit/allergische Reaktionen, Schmerzen, Hämarthrose, Fieber, Lethargie, Unwohlsein, Geschmacksveränderungen, Appetitlosigkeit, Parästhesie mit Kältegefühl, Kälteempfindlichkeit und Schüttelfrost, Bewusstlosigkeit, Koma

*Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen:*

Teratogene und embryotoxische Effekte in der Schwangerschaft wurden berichtet (siehe Abschnitt 4.3 und 4.6).

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse:

Gelegentlich: vaginale Blutungen

Sehr selten: Menorrhagie

*Leber- und Gallenerkrankungen:*

Gelegentlich: Hepatitis, Ikterus, cholestatische, hepatische Verletzung, erhöhte Leberenzyme

Je nach Ort oder Ausdehnung der Blutung kann diese in Einzelfällen lebensbedrohlich sein oder Schäden hinterlassen, wie z. B. Lähmungen nach Nervenschädigung.

*Weitere Ereignisse, die berichtet wurden, deren kausaler Zusammenhang mit der Warfarin-Behandlung aber ungesichert ist:*

Es liegen einzelne Berichte über tracheale und bronchiale Verkalkungen im Zusammenhang mit einer Warfarin-Langzeittherapie vor. Es wurde über Priapismus im Zusammenhang mit einer Warfarintherapie berichtet.

Systemische Cholesterinmikroembolien (z. B. "purple toes syndrome") wurden ebenso berichtet. Einige Fälle führten zu Nekrose oder Tod.

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 dem BfArM anzuzeigen (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: [www.bfarm.de](http://www.bfarm.de)).

## **4.9 Überdosierung**

### **a) Symptome der Intoxikation**

Das Auftreten von Blut im Stuhl oder Urin, starke Menstruationsblutungen, Meläna, Petechien, starke Quetschungen oder persistierende Sickerblutungen aus oberflächlichen Verletzungen können frühe Anzeichen einer überdosierten Antikoagulantientherapie sein.

Das klinische Bild der akuten Überdosierung zeigt, abhängig vom Ausmaß der Intoxikation, im wesentlichen Hämaturie, petechiale Blutungen an Stellen mechanischer Belastung, spontane Haut- und Schleimhautblutungen, Meläna, Verwirrheitszustände bis zur Bewusstlosigkeit. Bewusstlosigkeit kann ein Anzeichen für eine Gehirnblutung sein. Die sofortige notärztliche Behandlung ist erforderlich.

Innerhalb der ersten 24 Stunden nach Einnahme großer Mengen Warfarin steht die Kapillarwirkung im Vordergrund (mit Hirnödem). Zu Blutungen und Ansteigen des INR-Wertes kann es erst vom zweiten Tag an kommen. Bei schweren Leberparenchymschäden mit symptomatischem Gerinnungseffekt oder vorangegangener bestimmungsgemäßer Medikation mit Warfarin können auch schon früher Blutungen auftreten.

### **b) Therapie von Intoxikationen**

*Leicht ausgeprägte Symptomatik:*

Absetzen oder Reduktion der Dosis von Coumadin 5 mg. Falls notwendig, kann eine Einzeldosis von 5-10 mg Vitamin K<sub>1</sub> oral verabreicht werden. Ein Abfall des INR Wertes ist gewöhnlich zwischen der vierten und achten Stunde nach Vitamin K<sub>1</sub>-Verabreichung zu beobachten. Nach Verabreichung von

Vitamin K<sub>1</sub> zur Antagonisierung der Wirkung von Coumadin 5 mg kann die erneute Einstellung auf den gewünschten therapeutischen Ziel-INR verzögert sein. Bei Wiederaufnahme der Behandlung mit Coumadin 5 mg ist in der Regel eine überlappende Heparinisierung bis zum erneuten Erreichen des erwünschten INR-Wertes erforderlich, um einer unzureichenden Prophylaxe thromboembolischer Komplikationen in der Zwischenzeit wirksam vorzubeugen.

#### *Schwere Symptomatik:*

Nur bei bedrohlichen Blutungen sollten 10-20 mg Vitamin K<sub>1</sub> langsam intravenös (cave anaphylaktoide Reaktion) gegeben werden. Falls der INR-Wert nicht abfällt, kann die Applikation nach einigen Stunden wiederholt werden.

Kann bei lebensbedrohlicher Blutung der Eintritt der vollen Vitamin-K<sub>1</sub>-Wirkung nicht abgewartet werden, ist durch Infusion von virusinaktiviertem Prothrombinkomplekonzentrat (PPSB) die Aufhebung der Warfarin-Wirkung möglich.

Eine engmaschige Überwachung der Gerinnungsparameter sollte gewährleistet sein.

Sollte PPSB nicht verfügbar sein, kann im Notfall auch frisch gefrorenes Plasma (FFP) in ausreichender Menge appliziert werden.

Durch orale Verabreichung von Colestyramin (5-mal 4g pro Tag) kann zusätzlich die Eliminationsgeschwindigkeit von Warfarin durch Unterbrechung des enterohepatischen Kreislaufs beschleunigt werden.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antithrombotische Mittel: Vitamin-K-Antagonisten, ATC-Code: B01AA03

Warfarin ist ein Vitamin-K-Antagonist aus der Gruppe der Cumarine. Es liegt als Racemat in Form eines Gemisches aus zwei Enantiomeren vor.

Coumadin 5 mg hemmt in der Leber die Bildung von aktiven Gerinnungsfaktoren (II, VII, IX und X), Protein C und S aus inaktiven Vorstufen (Precursor-Proteine). Für die Aktivierung der Precursor-Proteine durch Gamma-Carboxylierung ist Vitamin K notwendig, welches zum inaktiven Vitamin-K-2, 3-Epoxid oxidiert wird und anschließend wieder zu nativem Vitamin K reduziert wird (Vitamin-K-Epoxid-Zyklus).

Vitamin K ist ein essenzieller Kofaktor für die postribosomale Vitamin K-abhängige Synthese der Blutgerinnungsfaktoren.

Warfarin unterbricht diesen Zyklus, indem es die enzymatische Reduktion des Epoxides zum nativen Vitamin K hemmt. Hieraus resultiert eine verminderte Regeneration von biologisch wirksamem Vitamin K sowie die Zunahme der inaktiven Vorstufen der Gerinnungsproteine (proteins induced by vitamin-K-absence [PIVKA]) in Leber und Plasma. Das Ergebnis des *in vivo* Effektes ist eine teilweise Hemmung der Faktor VII, IX, X und II-Aktivität. Darüber hinaus werden weitere Vitamin K-abhängige Carboxylierungsreaktionen in anderen Organen durch Warfarin gehemmt (z. B. in Niere, Placenta, Knochen).

Der Antikoagulanzieneffekt beginnt im Allgemeinen innerhalb von 24 Stunden nach Einnahme.

Jedoch kann die maximale Wirkung der Antikoagulantientherapie 72 - 96 Stunden später eintreten. Die Dauer der Wirkung einer Einzeldosis von racemischem Warfarin beträgt 2 bis 5 Tage. Die Effekte einer täglichen Erhaltungsdosis sind überlappend. Weder haben Antikoagulanzen einen direkten Einfluss auf einen sich gebildeten Thrombus, noch können sie Gewebeerstörungen durch Ischämie umkehren.

### **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

Als racemisches Gemisch besteht Warfarin zu gleichen Teilen aus S (-)- und R (+)-Warfarin. Die Enantiomere unterscheiden sich hinsichtlich der gerinnungshemmenden Wirksamkeit, der

Pharmakokinetik und ihrer Arzneimittelwechselwirkungen. S(-)-Warfarin besitzt eine etwa 2-5fach höhere blutgerinnungshemmende Aktivität als R (+)-Warfarin.

Warfarin, der Wirkstoff von Coumadin 5 mg, wird nahezu vollständig im Magen-Darm-Trakt resorbiert mit Maximalkonzentrationen im Allgemeinen innerhalb der ersten 4 Stunden. Die Plasmaeiweißbindung beträgt etwa 99 %. Das Verteilungsvolumen liegt bei 0,12 l/kg und entspricht etwa demjenigen des Albumins. Die therapeutische Plasmakonzentration, die aber ein unzuverlässiger Indikator ist, liegt zwischen 0,8 und 3,0 mg/l. Konzentrationen im Plasma des Ungeborenen entsprechen den mütterlichen Werten. Warfarin wurde in der Muttermilch nicht gefunden.

Die Elimination von Warfarin erfolgt zum überwiegenden Teil durch Metabolismus durch mikrosomale Leberenzyme (Cytochrom P-450) durch Ringhydroxylierung sowie Reduktion der Seitenkette zu den entsprechenden diastereomeren Alkoholen. Ein nicht genau definierter Anteil wird biliär ausgeschieden (wahrscheinlich in Form von Glukuronsäurekonjugaten) und durchläuft einen enterohepatischen Kreislauf.

Die Plasmahalbwertszeit beträgt ca. 35-45 Stunden. Die Abbauprodukte sind weitgehend gerinnungsaktiv. Die im Urin unverändert ausgeschiedene Arzneimittelmenge ist gering (< 10 % der Dosis).

Warfarin besitzt eine niedrige hepatische Extraktionsrate und eine geringe hepatische Clearance (< 5 ml/min).

### **Ältere Patienten**

Es bestehen keine signifikanten altersabhängigen Unterschiede zur Pharmakokinetik von racemischem Warfarin. Ältere Patienten (60 Jahre oder älter) scheinen stärker als erwartet auf eine Behandlung mit Warfarin anzusprechen. Mit zunehmendem Patientenalter ist weniger Warfarin notwendig, um eine therapeutische Wirkung zu erzielen. Eine Begründung für dieses veränderte Ansprechen auf Warfarin ist nicht bekannt.

### **Nierenfunktionsstörung**

Warfarin wird hauptsächlich über die Leber ausgeschieden. Die renale Clearance ist als Ausscheidungsweg von geringerer Bedeutung. Daher ist bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen keine Dosisanpassung notwendig.

Patienten mit Nierenfunktionsstörungen haben eine höhere Blutungsneigung. Eine sorgfältige Überwachung des INR-Wertes ist daher erforderlich (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

### **Leberfunktionsstörung**

Leberfunktionsstörungen können die Warfarin-Wirkung erhöhen, bedingt durch die eingeschränkte Synthese von Blutgerinnungsfaktoren und geringerem Warfarin-Metabolismus.

Coumadin 5 mg wird schnell und praktisch vollständig vom Magen-Darm-Trakt resorbiert, wobei die C<sub>max</sub>-Konzentration nach etwa 1,5 Stunden erreicht wird.

Nach einer Dosis von 10 mg liegt die C<sub>max</sub>-Konzentration im Plasma bei etwa 1,1 µg/ml und die AUC-Werte betragen etwa 46 - 47 µg/ml x Stunde.

## **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Zu Warfarin liegen nur relativ wenige präklinische Untersuchungen vor. Hervorzuheben ist bei allen Cumarin-Derivaten die Hepatotoxizität. Aus *in-vivo* und *in-vitro*-Untersuchungen zur genetischen Toxikologie ergeben sich keine Hinweise auf ein klinisch relevantes genotoxisches Potential. Gezielte Untersuchungen zum tumor erzeugenden Potential von Warfarin wurden nicht durchgeführt.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

vorverkleisterte Stärke (Tapioka), Lactose-Monohydrat, Stearinsäure, Magnesiumstearat

## **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

## **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

2 Jahre

## **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Nicht über 30°C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.

## **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

50 Tabletten

100 Tabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

## **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Medizinisches Fachpersonal sollte während einer Schwangerschaft den Kontakt mit zerdrückten oder zerbrochenen Tabletten vermeiden.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Teofarma S.r.l.  
via F.lli Cervi 8  
27010 Valle Salimbene (PV)  
Italien

## **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

6011908.00.00

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 05. August 2005

## **10. STAND DER INFORMATION**

Dezember 2021

## **11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig