

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

**Phenpro.-ratiopharm® 3 mg Tabletten**

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Tablette enthält 3 mg Phenprocoumon.

Sonstiger Bestandteil: Jede Tablette enthält 58 mg Lactose-Monohydrat (siehe Abschnitt 4.4).

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Weiß, runde, flache Tabletten mit Kreuzbruchkerbe.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung und Prophylaxe von Thrombose und Embolie.

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

Hinweise:

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

Die gerinnungshemmende Wirkung von Phenprocoumon setzt mit einer Latenz von ca. 36 bis 72 Stunden ein. Falls eine rasche Antikoagulation erforderlich ist, muss die Therapie mit Heparin eingeleitet werden.

### 4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

#### Dosierung

**Die Dosierung von Phenprocoumon ist durch die Bestimmung der Thromboplastinzeit zu überwachen und individuell anzupassen.**

Das Messergebnis dieser Bestimmung wird als INR (International Normalized Ratio) angegeben.

**Die erste Bestimmung sollte stets als Gesamtgerinnungsbestimmung vor Beginn der Behandlung mit Phenprocoumon 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

Indikation	INR-Bereich
Myokardinfarkt, wenn ein erhöhtes Risiko für thromboembolische Ereignisse gegeben ist	2,0 bis 3,0
Vorhofflimmern	2,0 bis 3,0
Herzklappenersatz, biologisch	2,0 bis 3,0
Herzklappenersatz, mechanisch	2,0 bis 3,5
Zweiflügelprothesen in Aortenposition	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 **Phenpro.-ratiopharm® 3 mg Tabletten** (entsprechend 4,5 mg Phenprocoumon) gegeben; liegt der INR-Wert im angestrebten therapeutischen Bereich, wird täglich 1 Tablette **Phenpro.-ratiopharm® 3 mg Tabletten** (entsprechend 3 mg Phenprocoumon) gegeben; liegt der INR-Wert höher als der therapeutische Bereich (INR > 3,5), wird täglich ½ Tablette **Phenpro.-ratiopharm® 3 mg Tabletten** (entsprechend 1,5 mg Phenprocoumon) gegeben. Bei INR-Werten > 4,5 soll keine **Phenpro.-ratiopharm® 3 mg Tabletten** Gabe erfolgen.

Die Erhaltungsdosis muss – ebenso wie die Initialdosis – dem ermittelten INR-Wert angepasst werden. In der Regel genügen niedrige Erhaltungsdosen von ½ bis 1 ½ Tabletten **Phenpro.-ratiopharm® 3 mg Tabletten** (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.

#### Kinder

Zur Dosierung bei Kindern unter 14 Jahren liegen keine ausreichenden Erkenntnisse vor.

#### Hinweis

Bei Patienten mit verstärkter Neigung zu Hautnekrosen wird eine niedriger dosierte Einleitung der Behandlung empfohlen.

#### Art und Dauer der Anwendung

Die Tabletten unzerkaut einmal täglich mit ausreichend Flüssigkeit (z. B. einem Glas Wasser) einnehmen. Bei einer Langzeitbehandlung empfiehlt es sich, die Tagesdosis aus praktischen Gründen abends einzunehmen.

Die Dauer der Antikoagulationstherapie sollte nach Möglichkeit schon vor Therapiebeginn festgelegt werden. Die Behandlung

mit Phenprocoumon richtet sich nach den klinischen Bedürfnissen; sie kann sich über mehrere Monate, gegebenenfalls Jahre, erstrecken. Die Indikation zur Antikoagulation ist in regelmäßigen Abständen zu überprüfen.

Bei den meisten **thrombosegefährdeten Patienten** ist eine 3- bis 4-wöchige Prophylaxe mit Phenprocoumon angezeigt; zumindest sollte die Antikoagulation solange erfolgen, bis der Kranke ausreichend mobil ist. Zu frühes Absetzen vergrößert die Thrombosegefahr. Nach Operationen und Geburten sollte Phenprocoumon vom 2. oder 3. Tag an gegeben werden, wenn kein erhöhtes Blutungsrisiko besteht.

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 Phenprocoumon weitergeführt werden. Am ersten Übergangstag sollte der Patient neben der unverminderten Menge von Heparin die volle Initialdosis von Phenprocoumon erhalten, denn Heparin hat keine Nachwirkung, während Phenprocoumon die bereits erwähnte Latenzzeit bis zum Eintritt des gerinnungshemmenden Effektes aufweist. Während dieser Umstellung ist eine besonders sorgfältige Kontrolle der Gerinnungsverhältnisse notwendig. Die Dauer der Behandlung mit Heparin hängt von der Zeitspanne bis zum Erreichen des erwünschten Grades der Antikoagulation ab.

Bei **Herzinfarkt** werden mit der Langzeitbehandlung (über Monate und Jahre) gute Ergebnisse erzielt. Die Höhe der Dosierung richtet sich auch hier nach dem Ergebnis der Gerinnungskontrolle (INR-Wert).

#### Umstellung von Heparin auf Phenprocoumon

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

#### Erster Tag der Umstellung:

- Phenpro.-ratiopharm® 3 mg Tabletten:** einmal 2 bis 3 Tabletten
- Heparin: Dauerinfusion (20 000 bis 30 000 I.E. p. d.) oder alle 8 Stunden 7 500 I.E. s. c.

#### Zweiter Tag der Umstellung:

- Phenpro.-ratiopharm® 3 mg Tabletten:** einmal 2 Tabletten
- Heparin: Dauerinfusion (20 000 bis 30 000 I.E. p. d.) oder alle 8 Stunden 7 500 I.E. s. c.

#### Dritter Tag der Umstellung und weitere Behandlungszeit:

- Phenpro.-ratiopharm® 3 mg Tabletten:** Erhaltungsdosis von ½ bis 1½ Tabletten p. d. je nach INR-Wert (siehe orale Dosis ab dem 3. Tag)
- Heparin: absetzen, wenn Phenprocoumon die volle Wirkung entfaltet.

# Phenpro.-ratiopharm® 3 mg Tabletten

**ratiopharm**  
GmbH

## 4.3 Gegenanzeigen

*Phenpro.-ratiopharm® 3 mg Tabletten* darf nicht angewendet werden

- bei Überempfindlichkeit gegen Phenprocoumon oder einen der sonstigen Bestandteile.
- bei Erkrankungen, die mit einer erhöhten Blutungsbereitschaft einhergehen, z. B. hämorrhagische Diathesen, schweren Leberparenchymerkrankungen (siehe Abschnitt 4.4 und 4.8), manifeste Niereninsuffizienz, schwere Thrombozytopenie
- bei Erkrankungen, bei denen der Verdacht auf eine Läsion des Gefäßsystems besteht, z. B.:
  - frischer apoplektischer Insult
  - floride Endocarditis lenta
  - Perikarditis
  - Hirnarterienaneurysma
  - dissezierendes Aortenaneurysma
  - Ulzera im Magen-Darm-Trakt
  - Operation am Auge
  - Retinopathien mit Blutungsrisiko
  - Traumen oder chirurgische Eingriffe am Zentralnervensystem
  - fortgeschrittene Arteriosklerose
- bei fixierter und behandlungsrefraktärer Hypertonie (> 200/105 mmHg)
- bei kaverner Lungen tuberkulose
- nach urologischen Operationen solange Blutungsneigung (Makrohämaturie) besteht
- bei ausgedehnten offenen Wunden (auch nach chirurgischen Eingriffen)
- in der Schwangerschaft (Ausnahme: absolute Indikation zur Antikoagulation bei lebensbedrohlicher Heparin-Unverträglichkeit)

## 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

### Allgemeine Hinweise

Phenprocoumon sollte nur nach strenger Nutzen-Risiko-Abwägung angewendet werden

- bei Anfallsleiden
- bei chronischem Alkoholismus
- bei Nephrolithiasis
- bei Hypertonie
- bei mangelnder Compliance des Patienten
- während der Stillzeit

Eine besonders sorgfältige Überwachung der Dosierung ist angezeigt bei Herzdekompensation, Arteriosklerose und Hypertonie, leichteren Hepatopathien, Vaskulitis sowie schwerem Diabetes mellitus.

### Eingriffe und Operationen

Intramuskuläre Injektionen, Lumbalpunktionen, rückenmarksnähe Regionalanästhesien sowie Angiographien dürfen unter der Behandlung mit Phenprocoumon aufgrund der Gefahr massiver Blutungen nicht durchgeführt werden. Bei invasiven diagnostischen Eingriffen ist das Nutzen-Risiko-Verhältnis zwischen Blutungsrisiko und Retrombose abzuwägen.

Eine besonders sorgfältige Überwachung der Dosierung ist angezeigt, wenn Phenprocoumon nach Operationen angewendet wird, bei denen eine erhöhte Gefahr sowohl von Thrombosen als auch von Blutungen besteht (z. B. Lungenresektionen, Opera-

tionen der Urogenitalorgane, des Magens und der Gallenwege).

### Traumen

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

Menstruationsblutungen stellen dagegen keine Kontraindikation für Phenprocoumon dar.

### Interaktionen

Mögliche Interaktionen von Phenprocoumon mit anderen Arzneimitteln sind sorgfältig zu beachten (siehe Abschnitt 4.5). Phenylbutazon und Analoga sollten bei mit Phenprocoumon behandelten Patienten nicht angewendet werden. Eine komplexe Interaktion ergibt sich bei gleichzeitiger Einnahme mit Alkohol.

### Überwachung

Eine regelmäßige Kontrolle der Wirkung von Phenprocoumon durch Bestimmung der Thromboplastinzeit ist unerlässlich. Die Gerinnung muss stets vor Behandlungsbeginn und während der Behandlung kontrolliert werden. In den ersten Behandlungstagen sind engmaschige (alle 1–2 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.

### Schwere Lebererkrankungen

Unter Langzeittherapie mit Phenprocoumon sollten im Rahmen der ärztlichen Überwachung regelmäßig Leberfunktionsprüfungen durchgeführt werden, da in seltenen Fällen über Leberparenchymschäden bis hin zum Leberversagen (einschließlich Todesfälle) im Zusammenhang mit Phenprocoumon berichtet wurde (siehe Abschnitt 4.8). Die Patienten sind darauf hinzuweisen, sich ärztlichen Rat einzuholen, bevor sie die Behandlung fortsetzen, wenn sich Anzeichen und Symptome einer fulminanten Lebererkrankung wie schnell entwickelnde Asthenie begleitet von Ikterus, Dunkelfärbung des Urins, Blutungsneigung oder hepatische Enzephalopathie entwickeln.

### Weitere Hinweise

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

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

Zur Latenz bis zum Wirkungseintritt siehe Hinweis in Abschnitt 4.1.

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten *Phenpro.-ratiopharm® 3 mg Tabletten* nicht einnehmen.

## 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Aufgrund vielfacher Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten dürfen Patienten während einer Therapie mit *Phenpro.-ratiopharm® 3 mg Tabletten* 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.

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.

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.

Phenprocoumon wird hauptsächlich durch die Isoenzyme CYP450 2C9 und 3A4 metabolisiert.

### Wirkungsverstärkung von Phenprocoumon und erhöhte Blutungsgefahr bestehen bei gleichzeitiger Anwendung von:

- Thrombozytenaggregationshemmern (z. B. Acetylsalicylsäure) oder Arzneimitteln, die zu Mukosasschäden im Magen-Darm-Trakt führen, z. B. nichtsteroidale Antiphlogistika
- anderen Antikoagulanzen: unfractioniertes Heparin, niedermolekulare Heparine oder Heparinoide
- Allopurinol
- Antiarrhythmika: Amiodaron, Chinidin, Propafenon
- Methoxsalen (früher Ammoidin)
- bestimmten Antibiotika: Aminoglykoside, Chloramphenicol, Tetracycline, Trimethoprim-Sulfamethoxazol und andere Sulfonamide, Cloxacillin, Makrolide, N-Methylthiotetrazol-Cephalosporinen und andere Cephalosporine (Cefazolin, Cefpodoximproxetil, Cefotaxim, Ceftibuten)
- Disulfiram
- Fibraten
- Imidazolderivaten
- Triazolderivaten
- Analgetika und/oder Antirheumatika: Le-flunomid, Phenylbutazon und Analoga, Piroxicam, selektive Coxibe, Acetylsalicylsäure,
- Tramadol
- Methyltestosteron und anderen anabolen Steroiden
- Schilddrüsenhormonen

- Zytostatika: Tamoxifen, Capecitabin
- trizyklischen Antidepressiva
- selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (SSRI)
- anderen Substraten der CYP2C9- und CYP3A4-Cytochrome
- Zotepin
- Fibrinolytika

Die gleichzeitige Gabe von Paracetamol in hohen Dosen über einen längeren Zeitraum sollte vermieden werden, da die Wirkung von Phenprocoumon verstärkt werden kann. Bei gelegentlicher Einnahme von 500–1500 mg Paracetamol/Tag wurde bisher keine Beeinflussung der Wirkung von Phenprocoumon beobachtet.

Bei Patienten, die gleichzeitig selektive COX-2-Hemmer der Wirkstoffgruppe der Coxibe (z. B. Celecoxib, Rofecoxib, Valdecoxib, Parecoxib) erhalten, muss die Thromboplastinzeit in den ersten Tagen nach Beginn der Therapie mit diesen Arzneimitteln oder bei Dosisänderung engmaschig überwacht werden. Es liegen Berichte über klinisch bedeutsame INR-Erhöhung unter Antikoagulantien-Therapie (z. B. Warfarin) und einer Begleittherapie mit Celecoxib oder Rofecoxib vor.

Manche HMG-CoA-Reduktase-Hemmer (wie z. B. Lovastatin) können die Wirkung von Phenprocoumon verstärken. Die klinische Relevanz dieser Wechselwirkung ist unklar.

Phenytoin und verwandte Mittel können zu Beginn der Behandlung vorübergehend die Wirkung von Phenprocoumon verstärken. Bei einer Dauerbehandlung beschleunigen sie den Abbau von Phenprocoumon (durch Enzyminduktion) und führen so zu einer Abschwächung der Phenprocoumon-Wirkung. Phenprocoumon kann die Wirkung von Phenytoin verstärken.

**Wirkungsabschwächung von Phenprocoumon besteht bei gleichzeitiger oder vorheriger Anwendung von:**

- Azathioprin
- Barbituraten
- Carbamazepin
- Colestyramin
- Digitalis-Herzglykoside
- Diuretika
- Corticosteroiden
- Gluthetimid (Aminogluthetimid)
- Griseofulvin
- 6-Mercaptopurin
- Rifampicin
- Metformin
- Thiouracil
- Vitamin-K-haltigen Präparaten
- Johanniskrauthaltigen Präparaten

**Wechselwirkungen mit Nahrungsmitteln und Getränken:**

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.

Eine komplexe Interaktion ergibt sich für Ethanol. Akute Aufnahme potenziert die Wirkung oraler Antikoagulantien, während chronische Aufnahme diese abschwächt. Bei chronischer Aufnahme von Alkohol und einer Leberinsuffizienz kann es jedoch auch zu einer Wirkungsverstärkung kommen.

**Sonstige Wechselwirkungen:**

Phenprocoumon kann die blutzuckersenkende Wirkung von Sulfonylharnstoffen verstärken (Gefahr einer Hypoglykämie).

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

**Wirkungsmechanismen bei Wirkungsverstärkung oraler Antikoagulantien:**

Bei gleichzeitiger Anwendung von N-Methylthiotetrazol-Cephalosporinen beruht die mögliche Wirkungsverstärkung von Phenprocoumon auf einem ähnlichen Wirkungsmechanismus beider Substanzen.

**Wirkungsmechanismen bei Wirkungsabschwächung oraler Antikoagulantien:**

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

Die Wirkung von Phenprocoumon kann durch gleichzeitige Gabe von Johanniskraut-Zubereitungen abgeschwächt werden. Dies dürfte u. a. durch eine Induktion des Cytochrom-P-450-Enzyms bedingt sein. Eine engmaschige Kontrolle der Gerinnungsparameter, insbesondere zu Beginn und aufgrund der Überdosierungsgefahr nach Absetzen der Behandlung mit Johanniskraut, sowie eine entsprechende Anpassung der Dosis von Phenprocoumon werden empfohlen.

## 4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Phenprocoumon darf nicht während der Schwangerschaft angewendet werden. Es passiert die Plazentaschranke, und somit besteht die Gefahr fetaler Hämorrhagien. In der Schwangerschaft sind teratogene und embryotoxische Effekte beobachtet worden. Die Anwendung ist mit dem potenziellen Risiko kindlicher Missbildungen behaftet (fetales Warfarin-Syndrom).

Phenprocoumon sollte nicht während der Stillzeit angewendet werden. Es 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 K<sub>1</sub> 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 (siehe Abschnitt 4.3).**

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

Phenprocoumon hat keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

## 4.8 Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

<b>sehr häufig</b>	≥ 1/10
<b>häufig</b>	≥ 1/100 bis < 1/10
<b>gelegentlich</b>	≥ 1/1.000 bis < 1/100
<b>selten</b>	≥ 1/10.000 bis < 1/1.000
<b>sehr selten</b>	< 1/10.000
<b>nicht bekannt</b>	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Siehe Tabelle auf Seite 4

### Hinweise

Bei aufgetretenen Hautnekrosen ist ein Zusammenhang mit vorbestehendem Mangel an Protein C oder seines Cofaktors Protein S beschrieben worden. Es scheint, dass Nekrosen von lokalen Thrombosen oder Mikrozirkulation begleitet sind, deren Auftreten sich einige Tage nach Beginn der Antikoagulantientherapie zeigt. Es empfiehlt sich, die Wirkung von Phenprocoumon durch Vitamin K<sub>1</sub> zu unterbrechen und die Antikoagulantientherapie möglichst früh auf Heparin umzustellen, um eine eventuell weitere Thrombosierung zu verhindern. Zusätzlich wird die Verabreichung von Prednison als therapeutische Maßnahme diskutiert.

Bei auftretender Purpura sollte differenzialdiagnostisch eine Thrombozytopenie oder eine allergisch bedingte Vasculitis in Erwägung gezogen werden.

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

Die Antikoagulantientherapie 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 muss erwogen werden, wenn solche Phänomene beobachtet werden.

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen  
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert,



## Phenpro.-ratiopharm® 3 mg Tabletten

ratiopharm  
GmbH

Organklasse	Sehr Häufig ≥ 1/10	Häufig ≥ 1/100 – < 1/10	Gelegentlich ≥ 1/1000 – < 1/100	Sehr Selten < 1/10000
Endokrine Erkrankungen			Blutungen im Bereich der Bauchspeicheldrüse und der Nebenniere	
Erkrankungen des Nervensystems			Blutungen im Bereich des Rückenmarks und Gehirns	Kompressionssyndrom des Nervus femoralis infolge einer retroperitonealen Blutung
Augenerkrankungen			Netzhautblutungen	
Herzerkrankungen			Blutungen im Bereich des Herzbeutels	
Gefäßerkrankungen	Hämatome nach Verletzungen		Brennende Schmerzen in den Großzehen mit gleichzeitiger Verfärbung der Großzehen (purple toes)	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinum	Epistaxis		Blutungen im Bereich der Pleurahöhle	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts			Einblutung in die Darmwand (Antikoagulationsabdomen), Blutungen aus dem Magen-Darm-Trakt, Erbrechen, Diarrhoe, Übelkeit, Appetitlosigkeit	
Leber- und Gallenerkrankungen		Hepatitis mit oder ohne Ikterus		Leberparenchymschäden, Leberversagen mit erforderlicher Lebertransplantation oder mit Todesfolge (siehe Abschnitt 4.4)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Zahnfleischbluten		Urtikaria, Exanthem, Pruritus, Dermatitis, reversible Alopecia diffusa	Schwere Hautnekrosen mit Todesfolge (Purpura fulminans) oder der Folge einer dauerhaften Behinderung, allergische Hautreaktion
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen			Blutungen im Bereich von Gelenken, Muskeln, nach längerer Anwendung (Monate) kann sich – insbesondere bei dazu disponierten Patienten – eine Osteopenie/Osteoporose entwickeln	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Hämaturie einschließlich Microhämaturie		Blutungen im Bereich des Retroperitoneums	

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

#### 4.9 Überdosierung

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

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

Blutbeimengungen im Urin, petechiale Blutungen an Stellen mechanischer Belastung, spontane Haut- und Schleimhautblutungen, Blutstuhl, Verwirrheitszustände bis hin zur Bewusstlosigkeit.

Bewusstlosigkeit kann ein Anzeichen für eine Gehirnblutung sein. Die sofortige ärztliche Behandlung ist erforderlich.

#### Therapie

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

Bei leichteren Blutungen genügt zumeist das Absetzen des Antikoagulans.

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. (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-K<sub>1</sub>-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 die Elimination von Phenprocoumon zusätzlich beschleunigt werden.

Eine engmaschige Überwachung der Gerinnungsparameter sollte gewährleistet sein.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe:  
Antithrombotische Mittel

ATC-Code: B01AA04

Phenprocoumon ist ein Vitamin-K-Antagonist aus der Gruppe der Cumarine. Phenprocoumon ist ein Racemat und liegt als Gemisch aus zwei Enantiomeren vor.

Phenprocoumon hemmt in der Leber die Bildung aktiver Gerinnungsfaktoren (II, VII, IX und X), Protein C und S aus inaktiven „Precursor“-Proteinen. Für diese Aktivierung ist Vitamin K notwendig, welches hierbei zum inaktiven Vitamin-K-2,3-Epoxid oxidiert und anschließend wieder zum nativen Vitamin K reduziert wird (Vitamin-K-Epoxid-Zyklus). Phenprocoumon unterbricht diesen Zyklus, indem es die enzymatische Reduktion des Epoxides zum Vitamin K hemmt. Hieraus resultiert eine verminderte Regeneration von biologisch wirksamem Vitamin K sowie die Zunahme der inaktiven Vorstufen der Gerinnungsproteine (protein

induced by Vitamin K absence [PIVKA]) in Leber und Plasma. Darüber hinaus werden weitere Vitamin-K-abhängige Carboxylierungsreaktionen in anderen Organen durch Phenprocoumon gehemmt (z.B. in Niere, Plazenta, Knochen).

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

### Resorption und Verteilung

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.

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.

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

Phenprocoumon passiert die Plazentaschranke und geht in die Muttermilch über.

### Metabolismus und Elimination

Phenprocoumon wird hauptsächlich durch die Isoenzyme CYP450 2C9 und 3A4 metabolisiert.

Die Elimination von Phenprocoumon erfolgt zum überwiegenden Anteil durch Metabolismus in der Leber (Hydroxylierungs- und Konjugationsreaktion), ein Teil der konjugierten Muttersubstanz durchläuft den enterohepatischen Kreislauf.

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.

## 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

### Akute Toxizität

Nach intravenöser Verabreichung von Phenprocoumon werden LD<sub>50</sub>-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.

### 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.

### Mutagenität

Untersuchungen zur Mutagenität von Phenprocoumon liegen nicht vor.

### Kanzerogenität

Gezielte Untersuchungen zum tumorigenen Potenzial von Phenprocoumon wurden nicht durchgeführt.

### Reproduktionstoxizität

Während Warfarin-Exposition wurden im 1. Trimenon Chondrodysplasien (Conradi-Hünemann-Syndrom) sowie im 2. und 3. Trimenon Wachstumsstörungen mit Mikroenzephalie und Optikusatrophie beobachtet. Aufgrund der chemischen Verwandtschaft mit Warfarin muss daher bei Phenprocoumon sowohl mit teratogenen als auch mit embryotoxischen Effekten gerechnet werden.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Hochdisperses Siliciumdioxid, Povidon K25, Lactose-Monohydrat, Mikrokristalline Cellulose, Croscarmellose-Natrium, Magnesiumstearat (Ph. Eur.).

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/Aluminium Blisterpackung

Packung mit 20 Tabletten

Packung mit 50 Tabletten

Packung mit 98 Tabletten

Packung mit 100 Tabletten

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

ratiopharm GmbH  
Graf-Arco-Str. 3  
89079 Ulm

## 8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

6894724.00.00

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

Datum der Erteilung der Zulassung:

6. Dezember 1999

Datum der Verlängerung der Zulassung:

6. März 2012

## 10. STAND DER INFORMATION

September 2014

## 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt

## Zusätzliche Angaben der Firma ratiopharm® GmbH zur Bioverfügbarkeit von Phenpro.-ratiopharm® 3 mg Tabletten

Für **Phenpro.-ratiopharm® 3 mg Tabletten** wurde im Jahr 1993 eine Bioäquivalenzstudie an 24 Probanden durchgeführt.

### Untersucher

Benedikt Kreutz Rehabilitationszentrum, Bad Krozingen,  
und  
Pharmakin GmbH, Gesellschaft für Pharmakokinetik, Ulm

### Studiendurchführung

Klinik: 05.10.1992 – 01.12.1992  
Analytik: 10.11.1992 – 22.01.1993  
HPLC mit UV-Detektion

### Studiendesign

24 Probanden (alle männlich), mittleres Alter 28,9 Jahre (min. 18,4 Jahre, max. 42,2 Jahre), mittleres Körpergewicht 73,2 kg (min. 60,3 kg, max. 89,4 kg), mittlere Körpergröße 180 cm (min. 170 cm, max. 193 cm), randomisiert, single-dose; Messzeitraum 504 Stunden (entspr. ca. 3,2 terminalen Halbwertszeiten), 20 Messzeitpunkte.

### Ergebnisse

Pharmakokinetische Parameter von Phenprocoumon nach Einmalgabe von 3 Tabletten **Phenpro.-ratiopharm® 3 mg Tabletten** bzw. 3 Tabletten Referenzpräparat:

	<b>Phenpro.- ratiopharm® 3 mg Tabletten</b> (MW ± SD)	Referenz- präparat (MW ± SD)
$C_{max}$ [ng/ml]	1219,41 ± 163,68	1084,62 ± 172,41
$t_{max}$ [h]	1,52 ± 1,52	2,67 ± 1,23
AUC [h × ng/ml]	187024,33 ± 39150,86	192457,25 ± 25784,07

$C_{max}$  maximale Plasmakonzentration  
 $t_{max}$  Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration  
AUC Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve  
MW Mittelwert  
SD Standardabweichung

Siehe Abbildung 1 und 2

### Statistische Bewertung

AUC  
Punktschätzer: 0,96  
90-%-Konfidenzintervall  
(ANOVA, Lognormalverteilung): 0,86 – 1,08  
 $C_{max}$   
Punktschätzer: 1,13  
90-%-Konfidenzintervall  
(ANOVA, Lognormalverteilung): 1,02 – 1,25

$t_{max}$   
Mittelwert Testpräparat: 1,52 h  
Mittelwert Referenzpräparat: 2,67 h  
Differenz d. arithm. Mittel: –69 min

### Bioverfügbarkeit/Bioäquivalenzentscheid

Mittlere relative Bioverfügbarkeit von **Phenpro.-ratiopharm® 3 mg Tabletten** im Vergleich zum Referenzpräparat: 97,2 % (berechnet aus den arithmetischen Mittelwerten).  
Bioäquivalenz bewiesen (substituierbar gegen Referenzpräparat).

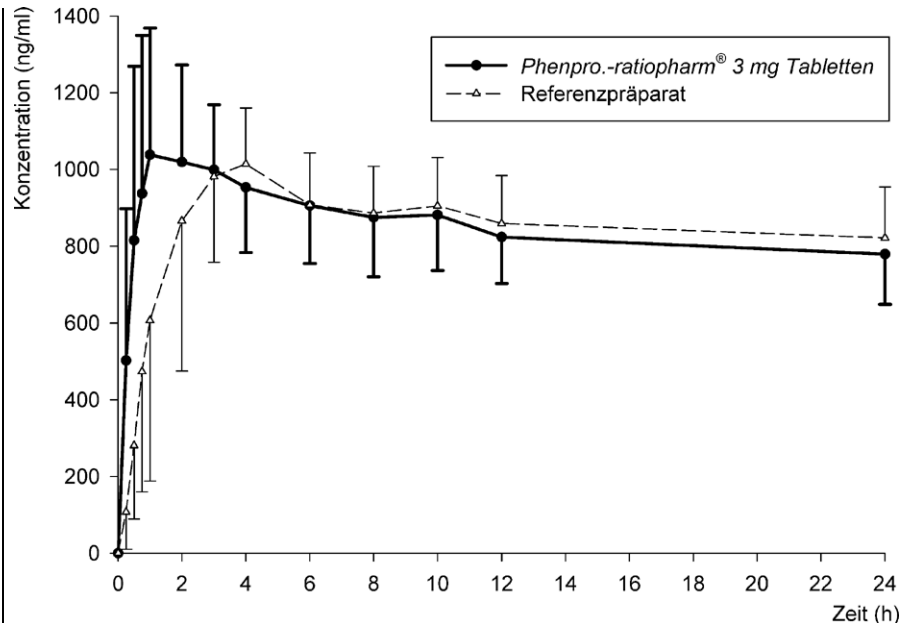


Abb. 1 (Messbereich 0–24 h): Mittelwerte und Standardabweichungen der Plasmakonzentration von Phenprocoumon nach Einmalgabe von 3 Tabletten **Phenpro.-ratiopharm® 3 mg Tabletten** bzw. 3 Tabletten Referenzpräparat.

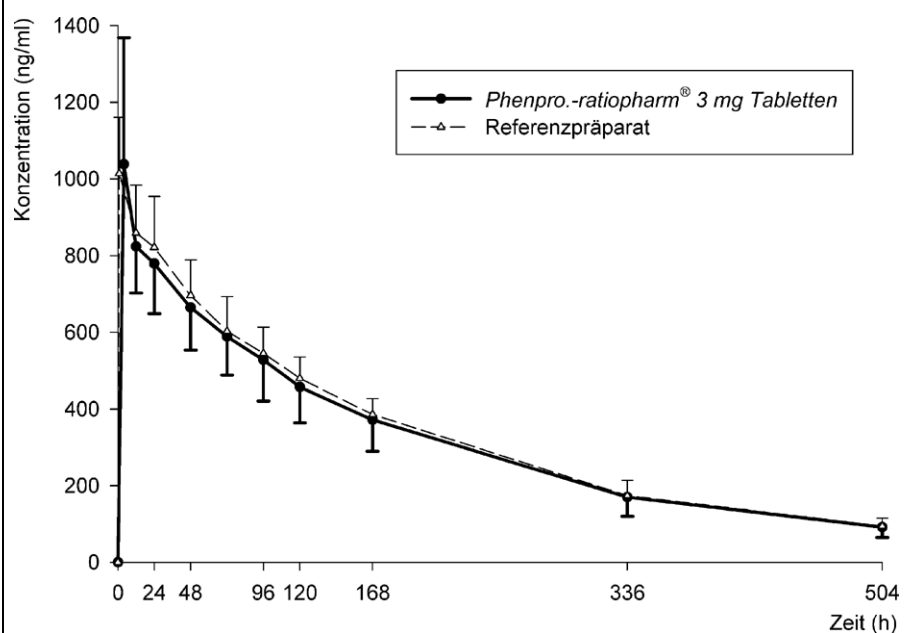


Abb. 2 (Messbereich 0–21 Tage): Mittelwerte und Standardabweichungen der Plasmakonzentration von Phenprocoumon nach Einmalgabe von 3 Tabletten **Phenpro.-ratiopharm® 3 mg Tabletten** bzw. 3 Tabletten Referenzpräparat.