



1. Bezeichnung des Arzneimittels

Phenprogamma® 3

Wirkstoff: Phenprocoumon 3 mg
Tabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 Tablette mit Kreuzbruchkerbe enthält 3 mg Phenprocoumon.
Sonstiger Bestandteil: enthält Lactose.
Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Tabletten
Weiße, runde, bikonvexe Tabletten mit beidseitiger Kreuzbruchkerbe.
Die Tabletten können in gleiche Dosen geteilt werden.

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Langzeitbehandlung und Vorbeugung
– der Blutpfropf-Bildung (venöse und arterielle Thrombosen)
– des Verschlusses von Blutgefäßen durch Blutpfropf (venöse und arterielle Embolien)

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

Hinweise:

- Der Nutzen einer Langzeitantikoagulation bei Postinfarktpatienten nach Krankenhausentlassung ist besonders sorgfältig gegen das Blutungsrisiko abzuwägen.
- Die gerinnungshemmende Wirkung von Phenprocoumon setzt mit einer Verzögerung von 36–72 Stunden ein. Soll eine rasche antikoagulatorische Wirkung erzielt werden, so muss die Therapie mit Heparin eingeleitet werden.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Die Dosierung von **Phenprogamma® 3** ist durch die Bestimmung der Thromboplastinzeit (Quickwert/INR) oder einen gleichwertigen Test zu überwachen und individuell anzupassen.

Die erste Bestimmung sollte stets vor Beginn der Behandlung mit **Phenprogamma® 3** erfolgen. Angestrebt wird ein wirksamer Bereich je nach Art der vorliegenden Erkrankung von 2,0–4,0 INR (International Normalized Ratio), das entspricht etwa einem Quickwert von 15–30% der Norm oder einem Thrombotest von 8–15% der Norm.

Die Überwachung der Therapie sollte bevorzugt mit Hilfe der INR-Methode erfolgen, wobei in Abhängigkeit von der Indikation folgende INR-Werte anzustreben sind:

Indikation	INR-Bereich
Behandlung tiefer Venenthrombosen, Lungenembolie	2,0–3,0
rezidivierende tiefe Venenthrombosen, Lungenembolien	2,0–3,0

Indikation	INR-Bereich
Myokardinfarkt, wenn ein erhöhtes Risiko für thromboembolische Ereignisse gegeben ist	2,0–4,0
Vorhofflimmern ohne Vorliegen einer Mitralklappenstenose	2,0–3,0
Patienten mit mechanischen Herzklappen:	
1. Generation	3,0–4,0
2. Generation	
– in Aortenposition	2,0–3,0
– in Mitralklappenposition	2,5–3,5

Je nach Ausgangswert der Gerinnungsparameter und unter Berücksichtigung der individuellen Gesamtsituation des Patienten werden folgende Tagesdosen empfohlen:

Am 1. Behandlungstag: 6–18 mg Phenprocoumon (entspr. 2–6 Tabletten).

Am 2. Behandlungstag: 6–12 mg Phenprocoumon (entspr. 2–4 Tabletten).

Ab dem 3. Behandlungstag muss regelmäßig die Thromboplastinzeit bestimmt werden. Folgende Tagesdosen werden in Abhängigkeit vom Quickwert/INR im Vergleich zum angestrebten therapeutischen Bereich empfohlen:

Quickwert oberhalb bzw. INR unterhalb des therapeutischen Bereiches	4,5 mg Phenprocoumon täglich (entspr. 1½ Tabletten/Tag)
Quickwert bzw. INR im therapeutischen Bereich	3 mg Phenprocoumon täglich (entspr. 1 Tablette/Tag)
Quickwert unterhalb bzw. INR oberhalb des therapeutischen Bereiches	bis maximal 1,5 mg Phenprocoumon täglich (entspr. ½ Tablette/Tag)

Ab dem 4. Behandlungstag erfolgt unter erneuter Kontrolle der Thromboplastinzeit die Ermittlung der Erhaltungsdosis. Diese liegt meist im Bereich von 0,75–4,5 mg Phenprocoumon täglich (entspr. ¼–1½ Tabletten/Tag).

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

Tabletten einmal täglich morgens oder abends unzerkaut mit ausreichend Flüssigkeit einnehmen.

Die Tabletten können in gleiche Dosen geteilt werden. Der Hinweis zum Teilungsvorgang unter „12. Sonstige Hinweise“ ist zu beachten.

Die Gerinnung muss stets vor Behandlungsbeginn kontrolliert werden. In den ersten Behandlungstagen sind engmaschige (alle 1–2 Tage) Kontrollen angezeigt. Bei stabil eingestellten Patienten sind größere Intervalle zwischen den Kontrollen im Allgemeinen ausreichend (jedoch mindestens regelmäßig alle 3–4 Wochen), sofern keine abrupten Änderungen hinsichtlich Nebenmedikationen, Ernährungsgewohnheiten oder Allgemeinzustand (z. B. Fieber) vorliegen.

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

zur Antikoagulation ist in regelmäßigen Abständen zu überprüfen.

Hinweise:

Die gerinnungshemmende Wirkung von Phenprocoumon setzt mit einer Latenz von ca. 36–72 Stunden ein. Falls eine rasche Antikoagulation erforderlich ist, muss die Therapie mit Heparin eingeleitet werden. Nach Absetzen der Phenprocoumontherapie dauert es 7–10 Tage und länger, ehe sich die Gerinnungswerte normalisiert haben (siehe unter 5.2 „Pharmakokinetische Eigenschaften“).

4.3 Gegenanzeigen

Phenprogamma® 3 darf nicht angewendet werden bei

- bekannter Überempfindlichkeit gegen Phenprocoumon oder einen der sonstigen Bestandteile
- Erkrankungen, die mit einer erhöhten Blutungsneigung einhergehen, z. B. hämorrhagische Diathesen; schwere Thrombozytopenie; Leberparenchymerkrankungen; manifeste Niereninsuffizienz
- Erkrankungen, bei denen eine Läsion bzw. der Verdacht einer Läsion des Blutgefäßsystems besteht, z. B. Ulzera im Magen-Darm-Bereich; dissezierendes Aortenaneurysma; Hirnarterienaneurysma; Apoplexie; Traumen oder chirurgische Eingriffe am ZNS; Operationen am Auge; Retinopathien mit Blutungsrisiko; floride Endocarditis lenta; Pericarditis; fortgeschrittene Arteriosklerose
- kaverner Lungentuberkulose; urologischen Operationen, solange Makrohämaturie besteht
- ausgedehnten offenen Wunden (auch nach chirurgischen Eingriffen)
- Abortus imminens
- fixierter und behandlungsrefraktärer Hypertonie (> 200/105 mmHg);
Hinweis: Bei allen Patienten mit Bluthochdruck ist wegen des erhöhten Risikos schwerer Blutungen die Indikation für eine Antikoagulation unter besonders sorgfältiger Abwägung von Nutzen und Risiko zu stellen
- Schwangerschaft (Ausnahme: absolute Indikation zur Antikoagulation bei lebensbedrohlicher Heparinunverträglichkeit)

Phenprogamma® 3 sollte nicht angewendet werden

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

Eine besonders sorgfältige Überwachung der Phenprocoumon-Therapie (-Dosierung) ist angezeigt bei dekompensierter Herzinsuffizienz, Arteriosklerose, Hypertonie, leichter Hepatopathie, Vaskulitis, schwerem Diabetes mellitus sowie nach schweren Operationen, bei denen eine erhöhte Gefahr sowohl von Thrombosen als auch von Blutungen besteht (z. B. Lungenresektionen, Operationen der Urogenitalorgane, des Magens und der Gallenwege).

**Hinweis:**

Beim nephrotischen Syndrom ist die Wirkung von Phenprocoumon verringert (vermehrte Ausscheidung von albumingebundenem Antikoagulans; siehe unter 5.2 „Pharmakokinetische Eigenschaften“).

Besondere Hinweise:

Intramuskuläre Injektionen dürfen unter Phenprocoumon-Therapie aufgrund der Gefahr massiver Einblutungen in die Muskulatur nicht erfolgen. Bei s.c.-Injektionen ist das Risiko von Einblutungen deutlich geringer, i.v.-Injektionen können ohne Bedenken durchgeführt werden.

Unter Phenprocoumon-Therapie ist von Angiographien und Lumbalpunktionen abzuweichen.

Bei invasiven diagnostischen Eingriffen ist das Nutzen-Risiko-Verhältnis (Blutung versus Thrombose/Rethrombose) sorgfältig abzuwägen.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Phenprogamma® 3 nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Anwendung anderer Medikamente kann die Wirkung oraler Antikoagulantien verstärken oder abschwächen. Deshalb sollte bei jedem Patienten, bei dem eine zusätzliche medikamentöse Therapie begonnen oder beendet wird, der Gerinnungsstatus besonders sorgfältig überwacht werden, um die Gefahren einer erhöhten Blutungsneigung bzw. Thrombosierung rechtzeitig zu erkennen und abzuwenden.

Eine klinisch bedeutsame Wirkungsverstärkung von Phenprocoumon mit erhöhter Blutungsneigung wurde nach gleichzeitiger Anwendung der folgenden Pharmaka beobachtet:

- Acetylsalicylsäure
- Phenylbutazon und Analoga
- Piroxicam
- Clofibrat und Bezafibrat
- Chloramphenicol
- Tetrazykline
- Trimethoprim-Sulfamethoxazol und andere Sulfonamide
- Cloxacillin
- Erythromycin
- Imidazolderivate
- Allopurinol
- Disulfiram
- Methyltestosteron und andere anabole Steroide
- Amiodaron
- Schilddrüsenhormone
- Ammoxidin
- Amitriptylin, Amoxapin, Clomipramin, Desipramin, Doxepin, Lofepamin, Nortriptylin
- Tamoxifen
- Coxibe
- Leflunomid

Chinidin und *Propafenon* können bei manchen Patienten die Wirksamkeit von oralen Antikoagulantien wie Phenprocoumon verstärken.

Aufgrund eines ähnlichen Wirkungsmechanismus wie bei Phenprocoumon ist bei *N-Methylthiotetrazol-Cephalosporinen* sowie bei *Cefazolin*, *Cefpodoxim-proxetil*, *Cefotaxim* und *Ceftibuten* mit einer Wirkungsverstärkung zu rechnen.

Prinzipiell ist eine erhöhte Blutungsbereitschaft möglich, wenn gleichzeitig Medikamente verabreicht werden, die die Plättchenaggregation hemmen oder zu Mukosaschäden im Magen-Darm-Trakt führen (z. B. *nichtsteroidale Antiphlogistika/Antirheumatika*).

Eine gleichzeitige Therapie mit unfractioniertem Heparin, niedermolekularen Heparinen oder Heparinoiden kann zu einer verstärkten Blutungsneigung führen.

Oral verabreichte *Aminoglykoside* können die Wirksamkeit von Phenprocoumon verstärken, indem sie die gastrointestinale Absorption von Vitamin K durch Veränderung der Darmflora hemmen.

Eine Wirkungsabschwächung oraler Antikoagulantien wie Phenprocoumon wurde nach gleichzeitiger oder vorheriger Anwendung der folgenden Pharmaka nachgewiesen:

- Barbiturate
- Glutethimid
- Rifampicin
- Carbamazepin
- 6-Mercaptopurin
- Thiouracil
- Colestyramin
- Johanniskraut-haltige Arzneimittel

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

Diuretika, *Digitalis-Herzglykoside* und *Kortikosteroide* können bei gleichzeitiger Anwendung von Phenprocoumon eine Steigerung des Quick-Wertes bewirken.

Eine komplexe Interaktion ergibt sich für *Ethanol*. Akute Alkoholaufnahme potenziert die Wirkung oraler Antikoagulantien, während chronische Alkoholaufnahme diese abschwächt.

Bei gleichzeitiger Anwendung kann Phenprocoumon die Wirkung von *Sulfonylharnstoffen* verstärken (Gefahr der Hypoglykämie).

Besondere Hinweise:

Generell kann es bei gleichzeitiger Behandlung mit anderen Medikamenten, aber auch bei abrupter Umstellung der Ernährungsgewohnheiten sowie bei interkurrenten oder gleichzeitig bestehenden Erkrankungen (z. B. Lebererkrankungen, Herzinsuffizienz) zu einer veränderten Wirksamkeit von Phenprocoumon kommen. In diesen Fällen empfiehlt sich eine besonders sorgfältige Therapieüberwachung unter Ein-

schluss von Kontrollen des Gesamtgerinnungsstatus. Eine selbstständige Veränderung der Medikation durch den Patienten muss unbedingt unterbleiben.

Durch den Verzehr von *frischem Gemüse (Spinat, verschiedene Kohlsorten)* ist aufgrund von dessen Vitamin-K₁-Gehalt eine unerwünschte Beeinflussung des therapeutisch erniedrigten Quickwertes möglich, vor allem dann, wenn das Gemüse schonend zubereitet oder in großen Mengen gegessen wurde.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Phenprocoumon darf während der Schwangerschaft nicht eingenommen werden.

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

Während der Stillzeit sollte Phenprocoumon nicht angewendet werden (siehe auch 12. „Sonstige Hinweise“).

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

Es gibt keine Hinweise darauf, dass Phenprocoumon das Fahr- und Koordinationsvermögen beeinträchtigt.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

Sehr häufig (≥ 1/10)

Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)

Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)

Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)

Sehr selten (< 1/10.000)

Sehr häufig kann es zu Blutungen wie Mikrohämaturie und Zahnfleischbluten kommen.

Häufig treten Nasenbluten, Hämatome nach Verletzungen und Blutungen aus dem Magen-Darm-Trakt auf.

Gelegentlich können lebensbedrohliche Blutungen auftreten, z. B. im Bereich von Rückenmark, Gehirn, Nebenniere, Pankreas, Herzbeutel, Pleurahöhle, Peritonealhöhle, Retroperitonealraum; Antikoagulantienabdomen.

Ebenfalls gelegentlich kann es zu Einblutungen in Muskeln oder Gelenke sowie zu Netzhautblutungen kommen.

Gelegentlich sind Übelkeit, Appetitlosigkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Urtikaria, Dermatitis, reversible Alopecia diffusa, Exantheme und Pruritus beobachtet worden.

Gelegentlich kann es zu brennenden Schmerzen mit gleichzeitiger Verfärbung in den Großzehen kommen („purple toes“). Die Antikoagulationstherapie kann zu einer erhöhten Freisetzung von Material aus atheromatösen Plaques führen und das Risiko für Komplikationen durch systemische Cholesterol-Mikroembolisationen einschließlich „purple toes syndrome“ erhöhen. Die Beendigung der Phenprocoumon-Therapie wird empfohlen, wenn solche Phänomene beschrieben werden.



Allergische Hautreaktionen können während der Behandlung mit **Phenprogamma® 3** auftreten.

Hepatitis mit oder ohne Ikterus wurden gelegentlich beobachtet.

In Einzelfällen wurde ein Kompressionssyndrom des Nervus femoralis als Folge einer retroperitonealen Blutung beobachtet.

Sehr selten sind hämorrhagische Hautnekrosen (Hautinfarkte) beobachtet worden. Ein Zusammenhang dieser Erscheinungen mit vorbestehendem Protein-C-Mangel ist beschrieben worden. Besteht der Verdacht, dass derartige Hautveränderungen Phenprocoumon-induziert sind, muss die Substanz abgesetzt und (ggf. nach Gabe von Vitamin K₁) eine Heparintherapie erwogen werden. Durch sorgfältige Diagnostik sollten mögliche Grunderkrankungen, die mit Hautnekrosen assoziiert sein können, ausgeschlossen werden.

Sehr selten wurden Leberparenchymschäden sowie eine cholestatische Hepatose beschrieben. Regelmäßige Leberfunktionsprüfungen im Rahmen der ärztlichen Überwachung werden daher empfohlen.

Bei sehr selten auftretender Purpura sollte differentialdiagnostisch eine Thrombozytopenie oder eine allergisch bedingte Vaskulitis in Erwägung gezogen werden.

Bei der Langzeitbehandlung wurde über eine Osteopenie berichtet.

Hinweis:

Nach Traumen (z.B. infolge eines Unfalls) besteht erhöhte Blutungsgefahr. Der Patient ist anzuweisen, Tätigkeiten zu vermeiden, die leicht zu Unfällen oder Verletzungen führen können.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3
D-53175 Bonn
Website: <http://www.bfarm.de>
anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

a) Symptome der Intoxikation

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

Innerhalb der ersten 24 Stunden nach Ingestion großer Mengen Phenprocoumon steht die Kapillarwirkung im Vordergrund (mit Hirnödemen). Zu Blutungen und Absinken des Quickwertes kommt es erst vom 2. Tag

an. Bei schweren Leberparenchymschäden mit symptomatischem Gerinnungsdefekt oder vorangegangener bestimmungsgemäßer Medikation mit Phenprocoumon können auch schon früher Blutungen auftreten.

Laborparameter:

- Quickwert (Thromboplastinzeit) extrem erniedrigt
- Rekalkifizierungszeit stark verlängert
- partielle Thromboplastinzeit stark verlängert

b) Therapie von Intoxikationen

Spezifischer Antagonist: Vitamin K₁ (Phytomenadion).

Bei leichteren Blutungen genügt meist das Absetzen des Antikoagulans.

Bei behandlungsbedürftigen Blutungen sollten 5–10 mg Vitamin K₁ oral verabreicht werden.

Nur bei lebensbedrohlichen Blutungen sollten 10–20 mg Vitamin K₁ langsam i. v. (cave anaphylaktoide Reaktionen!) gegeben werden. Falls der Quickwert nicht ansteigt, soll die Applikation nach einigen (2–3) Stunden wiederholt werden.

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

Durch orale Verabreichung von Colestyramin (5 mal 4 g/Tag) kann zusätzlich die Eliminationsgeschwindigkeit von Phenprocoumon beschleunigt werden.

Eine engmaschige Überwachung der Gerinnungsparameter sollte gewährleistet sein.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe:

Antikoagulantien

ATC-Code: B01AA04

Phenprocoumon ist ein Vitamin-K-Antagonist aus der Gruppe der Cumarine. Phenprocoumon ist ein Racemat und liegt als Gemisch aus 2 Enantiomeren vor. Phenprocoumon hemmt in der Leber die Bildung aktiver Gerinnungsfaktoren (II, VII, IX und X) sowie die Bildung von 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 Epoxids 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

Aus dem Vergleich von pharmakokinetischen Daten nach oraler und intravenöser Verabreichung kann geschlossen werden, dass Phenprocoumon eine hohe absolute Bioverfügbarkeit nach oraler Gabe aufweist. Spezielle Untersuchungen zur absoluten Bioverfügbarkeit nach oraler Gabe liegen nicht vor.

Im Plasma wird Phenprocoumon zu etwa 99 % an Plasmaproteine – in erster Linie an Albumin – gebunden.

Das Verteilungsvolumen beträgt ca. 0,10–0,15 l/kg KG.

Phenprocoumon passiert die Plazentaschranke und geht in die Muttermilch über.

Die maximale gerinnungshemmende Wirkung ist erst nach ca. 2–3 Tagen erreicht, da die Kinetik des pharmakologischen Effekts von der Halbwertszeit der Vitamin-K-abhängigen Gerinnungsfaktoren abhängt (Faktor VII: 2–6 Stunden; IX: 12–30 Stunden; X: 32–60 Stunden; II: 48–70 Stunden).

Die Elimination von Phenprocoumon erfolgt zum überwiegenden Anteil durch Metabolismus in der Leber (Hydroxylierung und Konjugation) und hauptsächlich renale Ausscheidung der Metaboliten. Ein Teil der konjugierten Muttersubstanz durchläuft den enterohepatischen Kreislauf. Weniger als 15 % der Arzneimittelmengen werden unverändert im Urin ausgeschieden. Phenprocoumon besitzt eine niedrige hepatische Extraktionsrate, die hepatische Clearance beträgt weniger als 1 ml/min.

Die Plasmaeliminationshalbwertszeit beträgt ca. 6,5 Tage. Nach Absetzen der Phenprocoumontherapie dauert es 7–10 Tage und länger, ehe sich die Gerinnungswerte normalisiert haben.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

• Akute Toxizität

LD ₅₀ (mg/kg KG)	p.o.	i. v.
Maus	190	32
Ratte	200	–
Kaninchen	1000	62

Der Tod der Tiere trat unter paretischen Erscheinungen durch Atemlähmung oder durch klonische Krampfstörungen ein.

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

• 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 KG/Tag über mehrere Wochen beobachtet.



- **Mutagenität**

Untersuchungen zur Mutagenität von Phenprocoumon liegen nicht vor.

- **Kanzerogenität**

Untersuchungen zur Kanzerogenität von Phenprocoumon liegen nicht vor.

- **Reproduktionstoxizität**

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

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Hochdispertes Siliciumdioxid, Povidon K 25, Lactose-Monohydrat, Mikrokristalline Cellulose, Croscarmellose-Natrium, Magnesiumstearat

Hinweis für Diabetiker:

1 Tablette **Phenprogamma® 3** enthält Kohlenhydrate, entsprechend weniger als 0,01 BE.

6.2 Inkompatibilitäten

Keine bekannt

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Die Dauer der Haltbarkeit beträgt 4 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30°C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

OP mit 14 Tabletten
OP mit 20 Tabletten
OP mit 50 Tabletten
OP mit 100 Tabletten

Es sind möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in Verkehr.

7. Inhaber der Zulassung

WöRwag Pharma GmbH & Co. KG
Calwer Straße 7
71034 Böblingen
Telefon: 07031/6204-0
Fax: 07031/6204-31
E-Mail: info@woerwagpharma.com

Mitvertrieb

AAA-Pharma GmbH
Calwer Straße 7
71034 Böblingen
Telefon: 0800/00 04 433
Fax: 0800/00 04 434
E-Mail: info@aaa-pharma.de

8. Zulassungsnummer

38625.00.00

9. Datum der Verlängerung der Zulassung

12.01.2004

10. Stand der Information

06/2015

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

12. Sonstige Hinweise

Patienten, die ambulant mit Phenprocoumon behandelt werden, tragen zweckmäßigerweise für den Notfall stets 1 Packung mit 2 Ampullen (entspr. 2 mal 1 ml Lösung mit je 10 mg Wirkstoff) Vitamin K₁ (Phytomenadion, Konaktion) bei sich, dazu einen entsprechenden vom Arzt ausgestellten Ausweis, wonach der Träger unter Antikoagulantientherapie steht.

– Risikogruppen

Bei Patienten mit interkurrenten oder gleichzeitig bestehenden Erkrankungen (z.B. Lebererkrankungen, Herzinsuffizienz) kann es zu einer veränderten Wirksamkeit von Phenprocoumon kommen. Gleiches gilt für eine abrupte Umstellung der Ernährungsgewohnheiten (siehe 4.5 „Wechselwirkungen mit anderen Mitteln und sonstige Wechselwirkungen“).

Bei Patienten, bei denen invasive diagnostische Eingriffe vorgenommen werden, ist das Nutzen-Risiko-Verhältnis (Blutung versus Thrombose/Rethrombose) sorgfältig abzuwägen.

Nach Traumen (z.B. infolge eines Unfalls) besteht erhöhte Blutungsgefahr (siehe auch 4.8 „Nebenwirkungen“).

– Schwangerschaft/Stillzeit

Phenprocoumon passiert die Plazentaschranke, somit besteht die Gefahr fetaler Hämorrhagien. Außerdem ist die Anwendung während der Schwangerschaft mit einem erhöhten Risiko kindlicher Missbildungen behaftet (fetales Warfarin-Syndrom). Während der Schwangerschaft darf Phenprocoumon daher nicht angewendet werden. Das Eintreten einer Schwangerschaft muss unter Phenprocoumon-Therapie sicher verhütet werden.

Phenprocoumon geht in die Muttermilch über, eine Verstärkung der physiologischen kindlichen Hypoprothrombinämie ist in Einzelfällen nicht auszuschließen.

Während der Stillzeit sollte Phenprocoumon nicht angewendet werden. Säuglinge von dennoch mit Phenprocoumon behandelten Müttern sollten Vitamin K₁ erhalten.

– Überwachungsmaßnahmen

Eine regelmäßige Kontrolle der Wirkung von Phenprocoumon durch Bestimmung der Thromboplastinzeit (Quickwert) oder durch einen anderen adäquaten Test ist unerlässlich.

Die Gerinnung muss stets vor Behandlungsbeginn kontrolliert werden. In den ersten Behandlungstagen sind engmaschige (alle 1–2 Tage) Kontrollen angezeigt. Bei stabil eingestellten Patienten sind größere Intervalle zwischen den Kontrollen im allgemeinen ausreichend (jedoch mindestens regelmäßig alle 3–4 Wochen), sofern keine abrupten Änderungen hinsichtlich Nebenmedikationen, Ernährungsgewohnheiten oder Allgemeinzustand vorliegen.

HINWEIS ZUM TEILEN DER TABLETTEN

Hinweis zum Halbieren der Tablette

Zum exakten Halbieren der Tablette legen Sie diese **mit der tieferen Kerbe nach oben** auf eine glatte, feste Unterlage (Tischplatte oder ähnliches) **und drücken Sie mit beiden Zeigefingern gleichzeitig links und rechts der Bruchrinne fest** auf die Tablette. So zerfällt die Tablette in zwei gleiche Teile.

Hinweis zum Vierteln der Tablette

Zum exakten Vierteln der Tablette legen Sie diese **mit der tieferen Kerbe nach oben** auf eine glatte, feste Unterlage (Tischplatte oder ähnliches) **und drücken Sie mit dem Daumen fest** auf die Tablette. So zerfällt die Tablette in je vier gleiche Teile.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt