

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Phenprocoumon "ratiopharm" 3 mg-Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Tablette enthält 3 mg Phenprocoumon.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 58 mg Lactose-Monohydrat
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Weißer, runder, bikonvexer Tabletten mit einseitigem Facetrand und beidseitiger Kreuzbruchkerbe.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Thromboseprophylaxe, Thrombose, Embolie, Herzinfarkt.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Dosierung von Phenprocoumon "ratiopharm" 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 Phenprocoumon "ratiopharm" erfolgen. Angestrebt wird ein wirksamer Bereich je nach Art der vorliegenden Erkrankung von 2,0 – 3,5 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
Postoperative Prophylaxe tiefer venöser Thrombosen	2,0-3,0
Längere Immobilisation nach Hüftchirurgie und Operationen von Femurfrakturen	2,0-3,0
Therapie tiefer Venenthrombosen, Lungenembolie und TIA	2,0-3,0
Rezidivierende tiefe Venenthrombosen, Lungenembolien	2,0-3,0
Myokardinfarkt, wenn ein erhöhtes Risiko für thromboembolische Ereignisse gegeben ist	2,0-3,0
Vorhofflimmern	2,0-3,0
Herzklappenersatz, mechanisch	2,0-3,5

Herzklappenersatz, biologisch	2,0-3,0
-------------------------------	---------

Die Therapie wird üblicherweise mit einer höheren Initialdosis eingeleitet.

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

Am 1. Behandlungstag: 6 – 9 mg Phenprocoumon (entspr. 2 – 3 Tabletten).

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

Ab dem 3. Behandlungstag 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 Phenprocoumon “ratiopharm” (entsprechend 4,5 mg Phenprocoumon) gegeben; liegt der INR-Wert im angestrebten therapeutischen Bereich, wird täglich 1 Tablette Phenprocoumon “ratiopharm” (entsprechend 3 mg Phenprocoumon) gegeben; liegt der INR-Wert höher als der therapeutische Bereich (INR >3,5) wird täglich ½ Tablette Phenprocoumon “ratiopharm” (entsprechend 1,5 mg Phenprocoumon) gegeben.

Bei INR-Werten >4,5 soll keine Phenprocoumon-Gabe erfolgen.

Die Erhaltungsdosis muss dann – ebenso wie die Initialdosis – dem ermittelten INR-Wert angepasst werden. In der Regel genügen niedrige Erhaltungsdosen von ½ – 1½ Tabletten Phenprocoumon “ratiopharm” (1,5 – 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 – 4 Wochen überprüft werden.

Sinkt im Verlaufe der Behandlung der Grad der Antikoagulation unter den unteren therapeutischen Grenzwert, genügt es in der Regel, eine Dosisanpassung vorzunehmen und nach 2 Tagen die Gerinnungswerte erneut zu kontrollieren.

Kontrolle der Therapie mit Phenprocoumon und Aufhebung der Gerinnungshemmung siehe Abschnitt 4.4 und 4.9.

Art und Dauer der Anwendung

Tabletten 1mal täglich morgens oder abends unzerkaut mit ausreichend Flüssigkeit (z.B. einem Glas Wasser) einnehmen. Bei einer Langzeitbehandlung empfiehlt es sich, die Tagesdosis aus praktischen Gründen abends einzunehmen.

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

Prophylaxe

Bei den meisten thrombosegefährdeten Patienten ist eine 3 bis 4wöchige Prophylaxe mit Phenprocoumon angezeigt; zumindest sollte die Antikoagulation so lange erfolgen, bis der Kranke ausreichend mobil ist. Zu frühes Absetzen vergrößert die Thrombosegefahr.

Nach Operationen und Geburten sollte Phenprocoumon vom 2. oder 3. Tage an gegeben werden.

Therapie

Bei akuter Thrombose oder schon bestehender Embolie ist die Einleitung der Antikoagulantientherapie durch intravenöse Applikation von Heparin unerlässlich. Nach Überwindung der akuten Krankheitsphase – d.h. frühestens nach 2, in schweren Fällen nach bis zu 10 und mehr 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 eine Latenzzeit von 36 – 72 Stunden bis zum Eintritt des gerinnungshemmenden Effektes aufweist. Während dieser Umstellung ist eine besonders sorgfältige Kontrolle der Gerinnungsverhältnisse notwendig.

Die Dauer der Behandlung mit Heparin hängt von der Zeitspanne bis zum Erreichen des erwünschten Grades der Antikoagulation ab. Die Behandlung mit Phenprocoumon richtet sich nach den klinischen Bedürfnissen; sie kann sich über mehrere Monate, gegebenenfalls Jahre erstrecken.

Hinweise

Die gerinnungshemmende Wirkung von Phenprocoumon setzt, wie oben bereits erwähnt, 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 Phenprocoumon-Therapie dauert es 7 – 10 Tage und länger, ehe sich die Gerinnungswerte normalisiert haben.

Kinder und Jugendliche

Zur Dosierung bei Kindern und Jugendlichen liegt kein ausreichendes Erkenntnismaterial vor.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Erkrankungen, die mit einer erhöhten Blutungsbereitschaft 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, fortgeschrittene Arteriosklerose, Traumen oder chirurgische Eingriffe am ZNS, Operationen am Auge, Retinopathien mit Blutungsrisiko, floride Endocarditis lenta; Pericarditis
- kavernöse Lungentuberkulose
- nach urologischen Operationen, solange Makrohämaturie besteht
- ausgedehnte offene Wunden (auch nach chirurgischen Eingriffen)
- Abortus imminens
- fixierte und behandlungsrefraktäre Hypertonie (>200/105 mmHg)
- Schwangerschaft (Ausnahme: absolute Indikation zur Antikoagulation bei lebensbedrohlicher Heparinunverträglichkeit) (siehe Abschnitt 4.6)

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Wegen des möglichen teratogenen Effektes von Phenprocoumon sind bei Frauen im gebärfähigen Alter während der Therapie und bis 3 Monate nach der letzten Dosis zuverlässige schwangerschaftsverhütende Maßnahmen notwendig (siehe Abschnitte 4.3, 4.6 und 5.3).

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, Operationen des Urogenitaltraktes, des Magens und der

Gallenwege), ferner bei Nephrolithiasis sowie Anfallsleiden, chronischem Alkoholismus, Arteriosklerose, Vaskulitis und mangelnder Compliance der Patienten.

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.

Bei Krankheiten, bei denen die Plasmaeiweißbindung von Phenprocoumon herabgesetzt sein kann oder bei hypermetabolen Zuständen, z.B. Diabetes mellitus, Thyreotoxikose, Tumoren, Nierenerkrankungen, Infektionen und Fieber, ist eine strenge ärztliche Überwachung erforderlich.

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion ist besondere Vorsicht geboten, da einerseits die Synthese von Gerinnungsfaktoren beeinträchtigt sein kann, andererseits kann eine Thrombozytenfunktionsstörung bestehen.

Bei Resorptionsstörungen im Magen-Darm-Trakt kann die gerinnungshemmende Wirkung von Phenprocoumon verändert sein.

Bei kardialer Dekompensation muss sehr vorsichtig dosiert werden, da die Aktivierbarkeit der Gerinnungsfaktoren bei Vorliegen einer Stauungsleber eingeschränkt sein kann.

Menstruationsblutungen stellen keine Gegenanzeige für Phenprocoumon dar.

Intramuskuläre Injektionen müssen während der Antikoagulantientherapie unterbleiben, da hierbei Blutungen bzw. Hämatome auftreten können. Subkutane Injektionen sind weniger riskant; gegen intravenöse Injektionen bestehen keine Bedenken.

Bei Patienten unter Antikoagulanzen-Therapie ist allgemein vor therapeutischen oder diagnostischen Eingriffen das Nutzen-Risiko-Verhältnis zwischen Blutungsgefahr und Thrombose abzuwägen.

Unter Phenprocoumonthherapie ist von Angiographien, Lumbalpunktionen und rückenmarksnahen Regionalanästhesien abzusehen.

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.

Patienten, die ambulant mit Phenprocoumon behandelt werden, tragen zweckmäßigerweise einen Antikoagulantien-Ausweis und – insbesondere bei Reisen in Gegenden mit unsicherer ärztlicher Versorgung – Phytomenadion (Vitamin K1, z.B. Konaktion) mit sich.

Während einer Behandlung mit Antikoagulantien sollen keine Arteriographien durchgeführt werden.

Beim Auftreten von Hautnekrosen (Hautinfarkten) ist die Wirkung von Phenprocoumon durch Phytomenadion (Vitamin K1, z.B. Konaktion) zu unterbrechen und die Antikoagulantientherapie sofort auf Heparin umzustellen, um eventuell weitere Thrombosierung kleinster Hautgefäße zu verhindern. Zusätzlich kann Prednison verabreicht werden. Beim Auftreten von Purpura sollte differentialdiagnostisch eine Thrombozytopenie oder eine allergisch bedingte Vaskulitis in Erwägung gezogen werden (siehe Abschnitt 4.8).

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 Einschluss von Kontrollen des Gesamtgerinnungsstatus.

Bei jedem Patienten, bei dem eine zusätzliche medikamentöse Therapie begonnen oder beendet wird, sollte die Prothrombinzeit sorgfältig überwacht werden, um die Gefahren einer durch Arzneimittelwechselwirkungen hervorgerufenen erhöhten Blutungsneigung bzw. einer Thrombosierung rechtzeitig zu erkennen (siehe Abschnitt 4.5).

Bei gleichzeitigem Gebrauch von Salicylaten oder Antibiotika ist eine häufigere Kontrolle der Gerinnungsverhältnisse erforderlich.

Eine Behandlung mit Phenprocoumon darf nicht abrupt abgesetzt werden, da es sonst zu einer reaktiven Hyperkoagulabilität und zu Thrombosen kommen kann. Die Therapie soll über 3 – 4 Wochen langsam ausgeschlichen werden.

Es gibt Hinweise dafür, dass vereinzelte Fälle Cumarin-induzierter Hepatitis – mit oder ohne Ikterus – aufgetreten sind, die sich nach Absetzen von Phenprocoumon als reversibel erwiesen (siehe Abschnitt 4.8). Obwohl das Auftreten von Hepatitis äußerst selten ist, sollte eine Überwachung der Leberfunktionsparameter bei Patienten unter Langzeittherapie mit Phenprocoumon durchgeführt werden.

Beim nephrotischen Syndrom ist die Wirksamkeit von Phenprocoumon verringert (vermehrte Ausscheidung von albumingebundenem Antikoagulans).

Kalziphylaxie ist ein seltenes Syndrom der Gefäßverkalkung mit Hautnekrose und verbunden mit einer hohen Sterblichkeit. Die Erkrankung wird hauptsächlich bei Patienten mit terminaler Nierenerkrankung beobachtet, 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 Kalziphylaxie gemeldet, in denen Patienten Vitamin-K-Antagonisten, einschließlich Phenprocoumon „ratiopharm“, einnahmen, auch wenn sie an keiner Nierenerkrankung litten. Wenn Kalziphylaxie diagnostiziert wird, sollten eine geeignete Behandlung begonnen und das Absetzen von Phenprocoumon „ratiopharm“ erwogen werden.

Dieses Arzneimittel enthält Lactose-Monohydrat. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lapp-Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

– *Hinweis für Diabetiker*

Jede Tablette enthält Kohlenhydrate, diese entsprechen weniger als 0,01 BE.

Kontrolle der Therapie mit Phenprocoumon

Eine Kontrolle der Wirkung von Phenprocoumon mittels der Thromboplastinzeit-Bestimmung (Quick-Wert bzw. INR-Wert) oder eines adäquaten Tests (z.B. chromogene Substratmethode) ist unerlässlich. Die erste Bestimmung erfolgt vor Behandlungsbeginn, die weiteren Kontrollen finden zunächst alle 1 – 2 Tage statt. Bei ausreichender Erfahrung mit der Erhaltungsdosis kann man sich – dank der konstanten Wirkung des Präparates – später auf größere Intervalle (jedoch mindestens regelmäßig alle 3-4 Wochen) beschränken, sofern der Zustand des Patienten oder die sonstige Medikation keine abrupte Veränderung erleidet.

Häufigere Kontrolle ist erforderlich bei gleichzeitiger Gabe von Medikamenten (siehe Abschnitt 4.5), welche die Wirkung oder die Ausscheidung der Antikoagulantien beeinflussen (z.B. Antibiotika, Salizylate).

Für den therapeutischen Bereich gelten die diesbezüglichen Angaben der Bestimmungsmethode bzw. des dazu eingesetzten Thromboplastin-Reagens (siehe Abschnitt 4.2).

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.

Die gleichzeitige Gabe von NSAIDs sollte vermieden werden, da das Blutungsrisiko nicht nur durch die Wirkungsverstärkung auf die Gerinnungshemmung, sondern auch auf Grund der gastrointestinalen Nebenwirkungen der NSAIDs erhöht wird. Im Besonderen ist von einer Kombination von Phenprocoumon mit Phenylbutazon oder Oxyphenbutazon wegen des hohen Blutungsrisikos unbedingt abzuraten. Als Ursache der Wirkungspotenzierung werden eine Verdrängung aus der Plasmaeiweißbindung und stereoselektive Änderungen des Metabolismus angenommen. Auch die gleichzeitige Anwendung mit Heparin, Heparinoiden, Thrombininhibitoren oder Thrombozytenaggregations-Hemmern kann zu einer verstärkten Blutungsneigung führen.

Die gleichzeitige Anwendung von Phenprocoumon mit Azol-Antimykotika wie z.B. Miconazol sollte mit besonderer Vorsicht erfolgen, da durch Hemmung des mikrosomalen Enzymsystems die Blutungsneigung verstärkt sein kann; engmaschige Kontrollen der Thromboplastinzeit und Anpassung der Dosis sollte erfolgen; selbst bei topischer Anwendung (z.B. buccal oder vaginal) ist mit einer Wirkungsverstärkung von Phenprocoumon zu rechnen.

Grundsätzlich können folgende Arzneimittel die Antikoagulantienwirkung verstärken und damit die Blutungsneigung erhöhen:

- *Analgetika/Antiphlogistika*: Acetylsalicylsäure und andere Salicylate, sowie einige andere NSAIDs, einschließlich COX-2-Hemmer; diese können zur Verdrängung von Phenprocoumon aus der Plasmaeiweißbindung führen, die Blutungsneigung durch Wirkung auf die Thrombozyten verstärken und somit die Gefahr gastrointestinaler Blutungen erhöhen.
- *Antiarrhythmika*: Amiodaron, Chinidin, Propafenon
- *Antibiotika*: Co-Trimoxazol, Sulfonamide, Cephalosporine (Hemmung des hepatischen Vitamin K Metabolismus), Chinolone, Makrolide (verminderte Clearance von Phenprocoumon und Inhibition mikrosomaler Enzyme möglich), Chloramphenicol (Inhibition des hepatischen Metabolismus), Cloxacillin, Tetracycline und Aminoglykoside (verminderte Verfügbarkeit von Vitamin K)
- *Azol-Antimykotika und Nitroimidazol-Derivate*: Triazololderivate, Imidazololderivate (z.B. Miconazol) und Metronidazol hemmen Cytochrom P450 abhängige Enzyme und dadurch den oxidativen Abbau der Antikoagulantien.
- *Antimalariamittel*: Chinin
- *Virustatika*: z.B. Saquinavir inhibiert mikrosomale Enzyme
- *Antidepressiva*: tricyclische Antidepressiva; selektive Serotonin-Reuptake-Hemmer (SSRIs)
- *Spezielle Immunsuppressiva*: Leflunomid
- *Uricostatika*: Allopurinol führt zur Enzyminhibition
- *Lipidsenker*: Fibrate verdrängen Phenprocoumon aus der Plasmaeiweißbindung; Statine hemmen CYP2C9
- *Protonenpumpenhemmer*: Omeprazol inhibiert das CYP450 Enzymsystem
- *Hormone*: Schilddrüsenhormon (erhöht den Katabolismus Vitamin K-abhängiger Gerinnungsfaktoren), anabole Steroide, Glucagon
- *Antiöstrogene*: Tamoxifen
- *Antiadiposita*: Orlistat beeinflusst die Verfügbarkeit von Vitamin K
- *Disulfiram* inhibiert mikrosomale Enzyme
- *Methoxsalen*

Die Antikoagulantienwirkung kann vermindert werden durch:

- Barbiturate
- Glutethimid
- Rifampicin
- Carbamazepin
- 6-Mercaptopurin
- Thiouracil
- Colestyramin
- Phenytoin
- Azathioprin
- Griseofulvin
- Johanniskraut-hältige Arzneimittel (möglicherweise infolge der Induktion metabolisierender CYP450-abhängiger Enzyme)
- Vitamin K

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 Erniedrigung des INR-Wertes bewirken.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Tramadol und Cumarin-Derivaten (z.B. Phenprocoumon) sollten die Patienten sorgfältig überwacht werden, da bei einigen Patienten verminderte INR-Werte im Zusammenhang mit starken Blutungen und Ekchymosen beobachtet wurden.

Besondere Wechselwirkungen

Alkohol hat auf die Wirkung oraler Antikoagulantien unterschiedliche Wirkungen. Starke Trinker können eine Verminderung der gerinnungshemmenden Wirkung erfahren, obwohl diese beim Vorhandensein einer Leberfunktionsstörung auch verstärkt sein kann. Akute Einnahme kann die Wirkung von Phenprocoumon verstärken.

Östrogen- oder gestagenhaltige Kontrazeptiva erhöhen die Clearance von Phenprocoumon ohne die gerinnungshemmende Wirkung zu verändern.

Bei gleichzeitiger Einnahme von Capecitabin und Cumarin-Derivaten wie Phenprocoumon und Warfarin wurde über das Auftreten von veränderten Koagulationsparametern und/oder Blutungen berichtet. Diese Erscheinungen traten innerhalb einiger Tage bis einiger Monate nach dem Behandlungsbeginn mit Capecitabin und, in wenigen Fällen, innerhalb eines Monats nach Absetzen von Capecitabin auf.

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

Bei der Anwendung von Glucosamin und oralen Vitamin-K-Antagonisten wurde über einen Anstieg des INR-Werts berichtet. Mit oralen Vitamin-K-Antagonisten behandelte Patienten sollten daher zum Zeitpunkt der Einleitung oder Beendigung einer Glucosamin-Therapie engmaschig überwacht werden.

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/ Verhütung

Frauen im gebärfähigen Alter, die Phenprocoumon einnehmen, müssen während der Behandlung wirksame Verhütungsmethoden anwenden und sollten dies drei Monate nach Einnahme der letzten Dosis fortsetzen. Frauen, die eine Schwangerschaft planen, sollten vor der Schwangerschaft auf eine sicherere Alternative umgestellt werden.

Schwangerschaft

Beruhend auf bisherigen Erfahrungen am Menschen kann Phenprocoumon bei Verabreichung während der Schwangerschaft zu Geburtsschäden und zum Tod des Fötus führen. Es liegen epidemiologische Hinweise vor, dass das Risiko von Geburtsschäden und Fetal Tod mit zunehmender Dauer der Exposition gegenüber Phenprocoumon im ersten Trimenon der Schwangerschaft zunimmt, wobei die Rate von schweren Geburtsfehlern stark ansteigt, wenn die Behandlung mit Phenprocoumon über die fünfte Schwangerschaftswoche hinaus fortgesetzt wird. Bei Exposition gegenüber Phenprocoumon während des zweiten und dritten Trimenons der Schwangerschaft hat der Fötus ein erhöhtes Risiko für eine intrauterine oder unter der Geburt auftretende (zerebrale) Blutung aufgrund einer fötalen Gerinnungshemmung.

Beim Menschen passiert Phenprocoumon die Plazentaschranke.

Phenprocoumon darf nicht während der Schwangerschaft angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Ausnahme: absolute Indikation zur Antikoagulation bei lebensbedrohlicher Heparin-Unverträglichkeit.

Gebärfähige Frauen müssen während der Therapie und bis drei Monate nach der letzten Dosis zuverlässige schwangerschaftsverhütende Maßnahmen durchführen (siehe Abschnitt 4.4).

Falls die Patientin während der Einnahme von Phenprocoumon schwanger wird, sollte sie sofort auf eine sicherere alternative Behandlung (z. B. Heparin) umgestellt und eine engmaschige Nachkontrolle inklusive eines Ultraschalls der Stufe II empfohlen werden.

Stillzeit

Bei stillenden Müttern gelangt der Wirkstoff in die Muttermilch, allerdings in so geringen Mengen, dass keine Nebenwirkungen beim Säugling zu erwarten sind. Vorsichtshalber wird jedoch eine Prophylaxe durch Verabreichung von Vitamin K1 an das Kind empfohlen.

Fertilität

Hinsichtlich der Auswirkungen von Phenprocoumon auf die Fertilität liegen keine Daten vor.

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

Phenprocoumon „ratiopharm“ hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

Sehr häufig	($\geq 1/10$)
Häufig	($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)
Gelegentlich	($\geq 1/1\ 000$ bis $< 1/100$)
Selten	($\geq 1/10\ 000$ bis $< 1/1\ 000$)

Sehr selten (< 1/10 000)
Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Häufig: Blutungen wie Mikrohämaturie, Zahnfleischbluten

Gelegentlich: Nasenbluten, Hämatome nach Verletzungen, Blutungen aus dem Magen-Darm-Trakt

Selten: Netzhautblutungen, Blutungen im Bereich von Gelenken und Muskeln, sowie lebensbedrohliche Blutungen z.B. im Bereich von Retroperitoneum, Bauchspeicheldrüse, Rückenmark, Gehirn, Nebenniere, Herzbeutel, Pleurahöhle, Peritonealhöhle, Einblutung in die Darmwand (Antikoagulanzenabdomen)

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

Erkrankungen des Immunsystems

Nicht bekannt: Allergische Hautreaktionen können während der Behandlung mit Phenprocoumon auftreten.

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr selten: Kompressionssyndrom des Nervus femoralis als Folge einer retroperitonealen Blutung

Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes

Selten: Übelkeit, Appetitlosigkeit, Erbrechen, Diarrhoe

Leber- und Gallenerkrankungen

Gelegentlich: Hepatitiden mit oder ohne Ikterus

Sehr selten: Leberparenchymschäden

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Selten: Urtikaria, Dermatitis, reversible Alopecia diffusa, Exanthem, Pruritus

Sehr selten: Hautnekrosen (Hautinfarkte): 3 bis 5 Tage nach Behandlungsbeginn, in einigen Fällen mit Todesfolge oder dauerhafter Behinderung, oft symmetrisch über fettreichem Gewebe, ein Zusammenhang dieser Erscheinungen mit vorbestehendem Mangel an Protein C oder seines Cofaktors Protein S ist beschrieben worden; Purpura (siehe Abschnitt 4.4)

Nicht bekannt: Kalziphylaxie

Skelettmuskulatur- Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Nicht bekannt: Bei Langzeitbehandlung wurde über Osteopenie berichtet.

Allgemeine Erkrankungen

In seltenen Fällen kann es zu brennenden Schmerzen mit gleichzeitiger Verfärbung in den Großzehen kommen ("Purple-Toes-Syndrom"). Diese Veränderungen sollen auf Mikroembolien aus Cholesterin und freigesetztem atherosklerotischem Plaquematerial zurückzuführen sein.

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 direkt über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 WIEN
ÖSTERREICH

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

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 und Hämatochezie, Epistaxis, Hämoptysen, Hämatemesis, 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 Hirnödem). Zu Blutungen und Anstieg des INR-Wertes 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

- INR-Wert extrem erhöht
- Rekalzifizierungszeit stark verlängert
- partielle Thromboplastinzeit stark verlängert

Therapie von Intoxikationen

Aufhebung der Gerinnungshemmung

Leichtere Blutungen können zumeist durch sofortiges Absetzen von Phenprocoumon sowie orale oder langsame i.v. Gaben von 5 – 10 mg Phytomenadion (Vitamin K1; Konaktion) beherrscht werden. Kommt es innerhalb von 8 – 12 Stunden nicht zu einer ausreichenden Erhöhung der Gerinnungsaktivität bzw. nicht zum Stillstand der Blutung, so ist eine zweite, eventuell größere Dosis von Phytomenadion zu verabreichen. Einzeldosen von 20 mg oder Gesamtdosen von 40 mg Phytomenadion sind als obere Grenze zu betrachten. Zu hohe Dosen, d.h. mehr als 40 mg Phytomenadion, sind zu vermeiden, da hierdurch die Weiterführung der Therapie mit Phenprocoumon erschwert wird.

Wenn in Fällen von sehr starker oder bedrohlicher Blutung (z.B. Verdacht auf intrakranielle Blutung, massive gastrointestinale Blutung, Notfalloperation) der Eintritt der vollen Vitamin K1-Wirkung nicht abgewartet werden kann, ist durch Infusion von virusinaktiviertem Prothrombinkomplexkonzentrat (PPSB) oder eventuell frisch gefrorenem Plasma die Aufhebung der Phenprocoumonwirkung möglich.

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antithrombotische Mittel, Vitamin K-Antagonist; ATC-Code: B01AA04

Phenprocoumon gehört zur Gruppe der Cumarine.

Phenprocoumon hemmt die Blutgerinnung in spezifischer Weise: Für die Bildung der Gerinnungsfaktoren II = Prothrombin, VII, IX und X sowie der antikoagulatorischen Proteine C und S aus inaktiven Vorstufen in der Leber ist Vitamin K notwendig, welches hierbei zum inaktiven Vitamin-K-Epoxid oxidiert und

anschließend wieder zum biologisch wirksamen Vitamin K reduziert wird. Phenprocoumon unterbricht diesen Zyklus, indem es die Regeneration des oxidierten Vitamin K durch kompetitive Hemmung der Vitamin K-Epoxid-Reduktase blockiert - es kann somit als ein Antivitamin K bezeichnet werden.

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

Die bereits gebildeten Gerinnungsfaktoren werden durch Phenprocoumon nicht beeinträchtigt. Aus diesem Grunde erzielt man mit dem Präparat keine sofortige Gerinnungshemmung wie z.B. mit Heparin; *in vitro* ist Phenprocoumon unwirksam. Die Wirkung von Phenprocoumon auf die Gerinnung beginnt nach 1 – 2 Tagen. Die maximale gerinnungshemmende Wirkung wird nach 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 bis 60 Stunden; II: 48 – 70 Stunden).

Eine Erhöhung der Dosis von Phenprocoumon führt nicht zur Abkürzung der Latenzzeit.

Phenprocoumon zeichnet sich durch eine mit sehr kleinen Dosen erzielbare, gleichmäßige, langanhaltende und nicht abrupt aufhörende Wirkung aus. Dank seiner spezifischen, nur auf das Vitamin-K-Fermentsystem gerichteten Wirkung verursacht es keine allgemeine Leberschädigung. Aus diesen Gründen eignet sich Phenprocoumon ganz besonders für einige Monate oder Jahre dauernde Behandlung (Langzeit-Antikoagulation).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Phenprocoumon wird rasch aus dem Magen-Darm-Trakt resorbiert.

Verteilung

Nur ein kleiner, aber recht konstanter Anteil des gesamten Phenprocoumongehaltes im Blut liegt in freier, pharmakodynamisch aktiver Form vor; 99% sind an Plasmaproteine, hauptsächlich Albumin, gebunden und üben auf diese Weise eine Depotfunktion aus.

Biotransformation und Elimination

Freies Phenprocoumon wird in der Leber vorwiegend durch die CYP450 Isoenzyme 2C9 und 3A4 zu praktisch inaktiven Metaboliten hydroxyliert und in weiterer Folge teilweise konjugiert. Die konjugierten Metaboliten durchlaufen zum Teil den enterohepatischen Kreislauf bevor sie renal ausgeschieden werden. Weniger als 15% der Arzneimittelmenge werden unverändert im Urin ausgeschieden. Phenprocoumon besitzt eine niedrige hepatische Extraktionsrate, die hepatische Clearance beträgt weniger als 1 ml/min.

Die Plasmaeliminationshalbwertszeit beträgt rund 160 Stunden (ca. 6,5 Tage). Nach Absetzen der Phenprocoumontherapie dauert es 7 – 10 Tage und länger, ehe sich die Gerinnungswerte normalisiert haben.

Pharmakokinetik in besonderen klinischen Situationen

Eine Niereninsuffizienz hat auf die Halbwertszeit keinen nennenswerten Einfluss.

Die Wirkung von Phenprocoumon kann durch Enzyminduktion abgeschwächt (z.B. durch Barbiturate) oder durch Verdrängung aus der Proteinbindung verstärkt werden (z.B. durch bestimmte Antiphlogistika).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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.

Mutagenes und tumorerzeugendes Potential

Untersuchungen zur Mutagenität und Kanzerogenität von Phenprocoumon liegen nicht vor.

Reproduktionstoxizität

Unter 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 (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 4.6).

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose-Monohydrat
Polyvidon
Croscarmellose-Natrium
Magnesiumstearat
Siliciumdioxid
Mikrokristalline Cellulose

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

Primärpackmittel: Blisterpackung aus PVC-/Al-Folie
Sekundärpackmittel: Faltpackung

25 und 100 Stück.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen

7. INHABER DER ZULASSUNG

TEVA B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem

Niederlande
Tel.Nr.: +43/1/97007-0
Fax-Nr.: +43/1/97007-66
e-mail: info@ratiopharm.at

8. ZULASSUNGSNUMMER

1-22962

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 30.03.1999
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 30.12.2003

10. STAND DER INFORMATION

06.2018

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig