

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Probenecid Biokanol® Tabletten

Wirkstoff: 500 mg Probenecid

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 Tablette enthält 500 mg Probenecid

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Tabletten

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Behandlung aller Formen von Hyperurikämie einschließlich deren klinischer Komplikationen (wie z. B. Gicht) mit Serum-Harnsäurewerten von 8,5 mg/100 ml und darüber, sofern sie durch eine Diät nicht beherrschbar sind, mit Ausnahme von

- harnsäurebedingter Nierenschädigung (Urat-Nephropathie)
- Harnsäuresteinen (Urat-Nephrolithiasis)
- vererbten Stoffwechselstörungen (primäre Hyperurikämien), die mit einer Harnsäureüberproduktion einhergehen.
- sekundäre Vermehrungen der Harnsäure im Blut infolge einer medikamentösen oder Strahlenbehandlung von Tumoren

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Bei Hyperurikämie:

Erwachsene

Zu Beginn der Behandlung (1. Woche):

Dosierung	Einzeldosis	Tagesdosis
2 mal täglich ½ Tablette	250 mg Probenecid	500 mg Probenecid

Anschließend:

Dosierung	Einzeldosis	Tagesdosis
2 mal täglich 1 Tablette	500 mg Probenecid	1000 mg Probenecid

Die Behandlung mit dieser Tagesdosis ist bis zur Normalisierung der Serumharnsäurewerte und einem Abbau der Urat-Depots im Gewebe fortzusetzen. Danach kann eventuell schrittweise eine Reduktion der Dosis erfolgen.

Zu Beginn der Behandlung erfolgt eine hohe Harnsäure-Ausscheidung, so dass eine einschleichende Dosierung, eine reichliche Flüssigkeitszufuhr sowie eine entsprechende Einstellung des Urin-pH (pH 6,5–6,8) unerlässlich sind.

Dosierung bei Kindern über 2 Jahre:

Bei Kindern über 2 Jahre werden täglich initial 25 mg/kg Körpergewicht in mehreren Einzeldosen verabreicht.

Anschließend kann die Tagesdosis auf 40 mg/kg Körpergewicht erhöht werden.

Dieses Arzneimittel ist wegen des hohen Wirkstoffgehalts für Kinder unter 20 kg Körpergewicht nicht geeignet.

Bei älteren Patienten und Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 50 bis 79 ml/min) kann eine Dosisanpassung erforderlich sein.

Die Einnahme erfolgt unzerkaut mit reichlich Flüssigkeit zu einer Mahlzeit.

Die Dauer der Behandlung richtet sich nach der Anweisung des Arztes.

4.3 Gegenanzeigen

Probenecid Biokanol® darf nicht angewendet werden bei

- Überempfindlichkeit gegenüber Probenecid oder einen der sonstigen Bestandteile
- Nierensteindiathese
- Kindern unter 2 Jahren
- akutem Gichtanfall
- mittelschwerer bis schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 50 ml/min)
- primärer Hyperurikämie mit Harnsäureüberproduktion
- harnsäurebedingter Nierenschädigung (Urat-Nephropathie)
- sekundärer Vermehrung der Harnsäure im Blut (sekundäre Hyperurikämie) infolge einer medikamentösen oder Strahlentherapie von Tumoren oder infolge myeloproliferativer Erkrankungen
- vorbestehenden Blutbildstörungen
- gleichzeitiger Behandlung mit Salicylaten
- gleichzeitiger Behandlung mit β -Lactam-Antibiotika bei bekannter Nierenfunktionsstörung

Auf eine mögliche Kreuzallergie zwischen Sulfonamid-Diuretika, Probenecid, Sulfamethoxazol sowie Sulfonharnstoffen ist zu achten.

4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Nach neueren Literaturempfehlungen erübrigt sich unter einem Serumharnsäurewert von 506 $\mu\text{mol/l}$ entspr. 8,5 mg/100 ml eine medikamentöse Therapie, sofern Diätvorschriften eingehalten werden und keine Nierenschäden vorliegen. Nahrungsmittel mit hohem Puringehalt (z. B. Innereien wie Bries, Niere, Hirn, Leber, Herz und Zunge sowie Fleischextrakt) und Alkohol (insbesondere Bier, da hierdurch Guanidin, ein Ribonukleosid, aufgenommen wird, das den Harnsäurespiegel stark erhöht) sollten vermieden werden.

Eine besonders sorgfältige Überwachung ist erforderlich bei Patienten mit Magen-Darm-Beschwerden oder mit Hinweisen auf Magen- oder Darmgeschwüre in der Vorgeschichte.

Eine besonders sorgfältige ärztliche Überwachung ist erforderlich bei eingeschränkter Nierenfunktion (siehe auch 4.3 Gegenanzeigen). Bei Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion sind die entsprechenden Dosierungsempfehlungen zu beachten (siehe 4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung).

Bei HIV-Patienten wird in der Literatur ein erhöhtes Risiko an Überempfindlichkeitsreaktionen der Haut beschrieben.

Auf Alkohol sollte verzichtet werden, da die therapeutische Wirkung von Probenecid vermindert werden kann.

Probenecid hemmt die Ausscheidung von Anabolika über die Niere (siehe 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln). Die Anwendung von Probenecid zu Dopingzwecken kann zu schwerwiegenden Gesundheitsschäden führen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die urikosurische Wirkung von Probenecid wird durch gleichzeitige Verabreichung von Salicylaten abgeschwächt (siehe auch 4.3 Gegenanzeigen). Dies ist auch bei gleichzeitiger Anwendung von Mädesüßblüten als Teeaufguss zu beachten. Eine Wirkungsabschwächung bzw. ein Wirkungsverlust von Probenecid tritt ein bei Kombination mit Diuretika und Pyrazinamid. Bei gleichzeitiger Behandlung mit Cisplatin kann eine Dosisanpassung von Probenecid aufgrund Cisplatin-bedingter Harnsäureerhöhung erforderlich werden.

Bei gleichzeitiger Anwendung mit Probenecid können wegen verlangsamter Ausscheidung die Plasmaspiegel folgender Wirkstoffe erhöht und die Wirkungen und Nebenwirkungen verstärkt sein; Dosisanpassungen können erforderlich werden:

- Captopril
- Indometacin und andere nicht-steroidale Entzündungshemmer wie z. B. Ketoprofen, Diclofenac, Ibuprofen, Ketorolac, Naproxen, Sulindac.
- Paracetamol
- Penicilline und Cephalosporine, Chinolone (z. B. Ciprofloxacin, Norfloxacin), Dapsone, Sulfonamide; Nitrofurantoin, Nalidixinsäure
- Sulfonharnstoffe
- Thiopental
- Lorazepam
- p-Aminosalicylsäure (PAS), Rifampicin
- Entacapon
- Virustatika (z. B. Cidofovir, Aciclovir, Zidovudine, Ganciclovir, Zalcitapin)
- Methotrexat
- Clofibrat
- Diprophyllin
- Famotidin

Die gleichzeitige Anwendung von Probenecid reduziert die renale Elimination von Cefadroxil, daher können die Plasmakonzentrationen von Cefadroxil erhöht sein, wenn es gleichzeitig mit Probenecid verabreicht wird.

Probenecid kann zu einer Abschwächung der Wirkung von Schleifendiuretika z. B. Furosemid führen.

Bei gleichzeitiger Gabe von Probenecid und Phenprocoumon kann eine Wirkungsabschwächung von Phenprocoumon auftreten.

Diagnostika:

- Probenecid vermindert die Ausscheidung von Natriumjodomethamat und verwandten jodierten organischen Säuren.
- Beeinflussung von Labortests: Verringerung der Ausscheidung von Paraaminohippursäure.

Bei der Harnzuckerbestimmung, basierend auf der Kupferreduktionsmethode (z. B. Clinitest), kann es unter der Therapie von Probenecid zu falsch positiven Ergebnissen kommen.

Probenecid hemmt die Ausscheidung von Anabolika über die Niere (siehe 4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung).

Probenecid fördert die Ausscheidung des aktiven Metaboliten von Allopurinol, aber es gilt als gesichert, dass beide Arzneimittel in Kombination synergistisch wirken.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Daten mäßigen Umfangs über schwangere Frauen (zwischen 300 und 1000 dokumentierte Schwangerschaften) lassen nicht auf ein Fehlbildungspotential oder fetoneonatale Toxizität von Probenecid schließen. Die tiereperimentellen Studien zur Reproduktionstoxizität von Probenecid sind unzureichend (siehe Abschnitt 5.3). Probenecid ist placentaängig. Vorsichtshalber sollte die Anwendung von Probenecid während der Schwangerschaft besser vermieden werden.

Stillzeit

Probenecid geht in die Muttermilch über. Zu Wirkungen von Probenecid auf den Säugling liegen nur unzureichende Informationen vor. Unter Berücksichtigung des Nutzens des Stillens für das Kind und des Nutzens der Therapie für die Mutter muss eine Entscheidung getroffen werden, ob abgestillt werden soll oder ob die Therapie mit Probenecid Biokanol® abgesetzt werden soll.

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

Da unter Behandlung mit Probenecid über die Nebenwirkungen wie Schläfrigkeit, Schwindel und Ataxie berichtet worden ist, sollten Patienten vor dem Fahren eines Kraftfahrzeuges, dem Bedienen von Maschinen oder der Teilnahme an gefährlichen Aktivitäten Vorsicht walten lassen, bis sie sich ausreichend sicher sind, dass Probenecid ihre Leistungsfähigkeit nicht einschränkt.

4.8 Nebenwirkungen

Zu Beginn einer Probenecid-Behandlung besteht neben der Gefahr eines reaktiven Gichtanfalles die Möglichkeit, dass als Folge der erhöhten Harnsäure-Ausscheidung in der Niere und in den ableitenden Harnwegen Harnsäurekristalle bzw. Harnsäuresteine gebildet werden.

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
Nicht bekannt:	Häufigkeiten auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Sehr selten: Blutbildveränderungen wie z. B. Leukopenie, Thrombozytopenie, Aplastische

Anämie, Hämolytische Anämie bei Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel.

Erkrankungen des Nervensystems

Gelegentlich: Kopfschmerz, Benommenheit

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Gastrointestinale Beschwerden wie Übelkeit, Brechreiz, Völlegefühl

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Sehr selten: Nephrotisches Syndrom

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig: Hautreaktionen z. B. Rötung, allergisch bedingtes Exanthem, Haarausfall und Hautjucken

sehr selten: schwere Hautreaktionen wie Erythema exsudativum multiforme und Lyell-Syndrom

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Häufig: Anorexie

Infektionen

Häufig: Zahnfleischentzündungen

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Sehr selten: Fieber

Leber- und Gallenerkrankungen

Sehr selten: Ikterus mit Leberzellschädigung

Bei HIV-Patienten wird in der Literatur ein erhöhtes Risiko an Überempfindlichkeitsreaktionen der Haut beschrieben.

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: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierungen

Ein spezielles Probenecid-Vergiftungsbild ist ebenso wie ein spezifisches Antidot nicht bekannt. Als mögliche Folgen einer extremen Überdosierung wurde in der Literatur das Auftreten von Erbrechen, Krampfanfällen, Stupor und Koma beschrieben.

Beim Verdacht auf akzidentelle oder gewollte extreme Überdosierung sind resorptionsmindernde und eliminationsbeschleunigende Maßnahmen angezeigt (Aktivkohle, forcierte Diurese, Hämodialyse). In der späteren Phase sollten sich intensivmedizinische Maßnahmen an den Symptomen orientieren.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Urikosurikum

ATC-Code: M04AB01

Probenecid hemmt die tubuläre Reabsorption von Harnsäure und führt durch die so bewirkte Urikosurie zu einer signifikanten Erniedrigung der Serumharnsäure-Werte und zu einer Mobilisierung von Urat-Depots im

Gewebe. Um eine Kristallisation bzw. Ablagerung der vermehrt über die Niere ausgeschiedenen Harnsäure zu vermeiden, ist eine reichliche Flüssigkeitszufuhr sowie zu Beginn der Behandlung eine Verbesserung der Löslichkeit der Harnsäure durch Neutralisation des Harns unerlässlich.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach oraler Verabreichung wird Probenecid rasch und vollständig resorbiert. Die Plasmaproteinbindung beträgt dosisabhängig 83–94%. Der Wirkstoff kann die Blut-Hirnschranke passieren. Für die Eliminationshalbwertszeit wurde eine Dosisabhängigkeit nachgewiesen:

Im therapeutischen Dosisbereich (0,5–1 g/Tag) beträgt sie 2–6 Stunden, bei Tagesdosen von 2 g und darüber ist sie auf 4–12 Stunden verlängert.

Probenecid unterliegt einer intensiven Bio-transformation.

Bei einer insgesamt bei 77–88% liegenden renalen Elimination beträgt der Anteil an unverändert ausgeschiedenem Wirkstoff nur 5–17%, im Übrigen werden Dealkylierungs- und Oxidationsprodukte sowie ein Ester-glukuronid ausgeschieden. Das Ausmaß einer möglichen hepatischen Elimination bei Menschen ist nicht bekannt

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Genotoxizität:

Ein bakterieller Genmutationstest und Untersuchungen an kultivierten Ovarzellen des chinesischen Zwerghamsters ergaben keine Evidenz für ein klinisch relevantes genotoxisches Potential von Probenecid.

Kanzerogenität:

Langzeitstudien von 2 Jahren Dauer ergaben insgesamt keine Evidenz für ein klinisch relevantes kanzerogenes Potential von Probenecid (keine erhöhte Tumorfrequenz in weiblichen und männlichen Ratten und in männlichen Mäusen; erhöhte Häufigkeit von hepatozellulären Adenomen in weiblichen Mäusen bei einer Dosierung von 400 mg/kg Tag).

Reproduktionstoxikologie:

Probenecid ist nur unzureichend untersucht. In Untersuchungen an Mäusen wurde bei täglich oraler Applikation von 1200 mg/kg KG (6–13 p.c.) eine leicht verminderte Trächtigkeitsrate und Gewichtszunahme bei den Muttertieren sowie eine leicht verringerte Überlebensrate der Nachkommen beobachtet. Der postnatale Gewichtszuwachs war in den ersten drei Lebenstagen gegenüber der Kontrollgruppe erniedrigt. Angaben zur weiteren Gewichtsentwicklung und zu eventuell auftretenden Anomalien fehlen. In einer weiteren Mäusestudie traten bei 1300 mg/kg KG (6–15 p.c.) maternaleffekte Effekte auf und die Überlebensrate der Jungtiere war vermindert.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mikrokristalline Cellulose, Poly-(O-carboxymethyl)Stärke, Natriumsalz; Hyprolose,

hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich]

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Die Dauer der Haltbarkeit beträgt 4 Jahre.
Dieses Arzneimittel soll nach Ablauf des Verfalldatums nicht mehr angewendet werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Originalpackung mit 30 und 100 Tabletten, in Blistern zu 3 × 10 bzw. 10 × 10 Tabletten.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassung

Biokanol® Pharma GmbH
Kehler Str. 7
76437 Rastatt
Telefon: 07222/78679-0
Telefax: 07222/78679-9

8. Zulassungsnummer

6673762.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/ Verlängerung der Zulassung

21.03.1997/11.03.2009

10. Stand der Information

Oktober 2018

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt