

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

*Allopurinol-ratiopharm® comp. 100 mg/20 mg Tabletten*

**2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Jede Tablette enthält 100 mg Allopurinol und 20 mg Benzbromaron.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

**3. DARREICHUNGSFORM**

Tablette

Weiß, runde, bikonvexe Tablette mit Bruchkerbe.

**4. KLINISCHE ANGABEN****4.1 Anwendungsgebiete**

- Alle Formen von Hyperurikämie mit Serumwerten im Bereich von 8,5 mg/100 ml und darüber, wenn nicht diätetisch beherrschbar
- Klinische Komplikationen hyperurikämischer Zustände, insbesondere manifeste Gicht
- Sekundäre Hyperurikämie

**4.2 Dosierung,****Art und Dauer der Anwendung**

Täglich 1 Tablette einnehmen.

Bei Nierensteinleiden in der Vorgeschichte (Stein-Anamnese) sollten zu Beginn (10–14 Tage) die bei Harnsäureausscheidungssteigernden (urikosurischer) Therapie üblichen Vorsichtsmaßnahmen beachtet werden: ausreichende Harnausscheidung (Diurese) und Alkalisierung des Harns.

*Allopurinol-ratiopharm® comp. 100 mg/20 mg Tabletten* sollen nach dem Frühstück oder Mittagessen unzerkaut mit reichlich Flüssigkeit eingenommen werden.

Das Arzneimittel ist zur zeitlich unbegrenzten Anwendung bestimmt.

*Allopurinol-ratiopharm® comp. 100 mg/20 mg Tabletten* ist kontraindiziert bei Kindern unter 14 Jahren (siehe Abschnitt 4.3).

**4.3 Gegenanzeigen**

- Überempfindlichkeit gegen Allopurinol, Benzbromaron oder einen der sonstigen Bestandteile
- akuter Gichtanfall
- eingeschränkte Nierenfunktion
- Nierensteindiathese
- Schwangerschaft (siehe Abschnitt 4.6)
- Kinder unter 14 Jahren
- Patienten mit vorbestehenden Lebererkrankungen oder entsprechenden Symptomen

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

*Allopurinol-ratiopharm® comp. 100 mg/20 mg Tabletten* sollte nicht angewendet werden bei sekundärer Hyperurikämie als Folge von hämatologischen Erkrankungen oder Niereninsuffizienz.

Beim Auftreten von Überempfindlichkeitsreaktionen, z. B. Hautausschlag, ist *Allopuri-*

*nol-ratiopharm® comp. 100 mg/20 mg Tabletten* sofort abzusetzen.

Überempfindlichkeitssyndrom (DRESS)\*, SJS\*\* und TEN\*\*\*

Überempfindlichkeitsreaktionen im Zusammenhang mit Allopurinol können sich auf verschiedene Weise äußern, einschließlich makulopapulösem Hautausschlag, Hypersensitivitätssyndrom, auch DRESS (Arzneimittel-exanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen) sowie lebensbedrohlichen Hautreaktionen (Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und toxisch epidermale Nekrolyse (TEN)). Die Patienten sollten über die Anzeichen und Symptome dieser schweren Nebenwirkungen informiert und engmaschig bezüglich des Auftretens von Hautreaktionen überwacht werden. Das Risiko für das Auftreten von Überempfindlichkeitsreaktionen ist in den ersten Behandlungswochen am höchsten. Wenn Anzeichen oder Symptome für ein SJS oder eine TEN auftreten (z. B. ein progredienter Hautausschlag, oft mit Blasenbildung oder begleitenden Schleimhautläsionen), muss die Therapie mit Allopurinol sofort beendet werden.

Der Verlauf der Überempfindlichkeitsreaktionen wird maßgeblich von der frühzeitigen Diagnosestellung und dem sofortigen Absetzen aller verdächtigen Arzneimittel bestimmt, d. h. frühzeitiges Absetzen verbessert die Prognose. Nach Auftreten eines DRESS, eines SJS oder einer TEN in Zusammenhang mit der Anwendung von Allopurinol darf keine erneute Behandlung mit Allopurinol erfolgen. Kortikosteroide können hilfreich bei der Behandlung von Überempfindlichkeitsreaktionen der Haut sein.

\* DRESS: Arzneimittel-exanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen

\*\* SJS: Stevens-Johnson-Syndrom

\*\*\* TEN: Toxisch Epidermale Nekrolyse

HLA-B\*5801-Allele

Es wurde gezeigt, dass das HLA-B\*5801-Allel mit dem Risiko in Verbindung steht, ein Allopurinol-assoziiertes Hypersensitivitätssyndrom oder SJS/TEN zu entwickeln. Die Häufigkeit des Vorkommens des Allels HLA-B\*5801 variiert stark zwischen verschiedenen ethnischen Bevölkerungsgruppen: bis zu 20 % in der Population der Han-Chinesen, etwa 12 % in der Population der Koreaner und 1 bis 2 % der Individuen japanischer oder europäischer Abstammung. Die Genotypisierung als systematisches Testverfahren (Screening) vor einer Allopurinol-Behandlung ist nicht etabliert. Wenn bei einem Patienten bekannt ist, dass er Träger eines HLA-B\*5801 Allels ist, sollte Allopurinol nur angewendet werden, wenn keine therapeutischen Alternativen zur Verfügung stehen und der Nutzen die Risiken übersteigt. Es ist dann eine besondere Überwachung des Patienten hinsichtlich der Ausbildung eines Hypersensitivitätssyndroms (DRESS) oder SJS/TEN erforderlich und der Patient ist darüber zu informieren, die Therapie bei den ersten Anzeichen von entsprechenden Symptomen sofort abzubrechen.

Vor Verabreichung von *Allopurinol-ratiopharm® comp. 100 mg/20 mg Tabletten* ist der Patient auf die Möglichkeit schwerer Leberstörungen hinzuweisen. Des Weiteren muss der Patient darüber informiert werden, dass bei Auftreten von Symptomen wie Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen, Asthenie oder Ikterus die Behandlung sofort abzubrechen und eine Bestimmung der Transaminasenaktivität durchzuführen ist. Der Patient muss solange überwacht werden, bis eine Normalisierung der Leberenzymwerte erreicht ist.

Die Leberenzyme (einschließlich der Transaminasen) müssen vor Therapiebeginn neu und während der gesamten Behandlungsdauer regelmäßig kontrolliert werden.

Zu Beginn der Behandlung erfolgt eine hohe Harnsäureausscheidung mit dem Urin, so dass *Allopurinol-ratiopharm® comp. 100 mg/20 mg Tabletten* anfangs in geringeren Arzneimengen eingenommen werden sollte (einschleichende Dosierung). Auch ist auf das Säuren-Basen-Verhältnis im Harn zu achten (Urin-pH 6,5–6,8).

Eine besonders sorgfältige ärztliche Überwachung ist erforderlich bei vorbestehenden Blutbildungsstörungen.

Bei Blutbildungsstörungen in der Anamnese ist eine regelmäßige Kontrolle des Blutbildes erforderlich. Insbesondere bei Patienten, die wegen Bluthochdruck oder Herzinsuffizienz z. B. mit ACE-Hemmern oder Diuretika behandelt werden, sollte die Verabreichung von Allopurinol mit Vorsicht erfolgen, da bei dieser Patientengruppe eine Beeinträchtigung der Nierenfunktion vorliegen kann.

Bei Behandlung der Gichtnieren und der Harnsäuresteine soll die Harnmenge mindestens 2 Liter pro Tag betragen.

Für Allopurinol wurden nach chronischer Einnahme von täglich 200–400 mg, bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, schwere Intoxikationserscheinungen beschrieben, die in Hautreaktionen, Fieber, Hepatitis, Eosinophilie und Verschlechterung der Nierenfunktion bestehen.

Um erhöhte Harnsäurekonzentrationen im Serum oder Urin, wie sie z. B. bei der Strahlen- oder Chemotherapie von Neoplasmen sowie bei dem Lesch-Nyhan-Syndrom auftreten können, zu vermeiden, ist zusätzlich zur Verabreichung von Allopurinol auf eine reichliche Flüssigkeitszufuhr zur Gewährleistung einer ausreichenden Diurese zu achten. Darüber hinaus kann eine Alkalisierung des Harns durch Verbesserung der Löslichkeit von Urat/Harnsäure zur vermehrten Ausscheidung dieser Substanzen mit dem Urin beitragen.

Beim Vorliegen von akuten Gichtanfällen sollte die Behandlung mit Allopurinol erst nach deren vollständigem Abklingen begonnen werden. Zu Beginn der Behandlung mit Allopurinol können durch Mobilisierung größerer Harnsäuredepots akute Gichtanfälle ausgelöst werden. Deshalb ist während der ersten 4 Behandlungswochen die gleichzeitige prophylaktische Analgetika- oder Colchicingabe in Betracht zu ziehen.

Bei großen Harnsäuresteinen im Nierenbecken ist nicht auszuschließen, dass sich

Teile der infolge einer Allopurinol-Behandlung aufgelösten Steine im Harnleiter festsetzen können.

Nach neueren Literatur-Empfehlungen erübrigt sich unter einem Harnsäurewert von 8,5 mg/100 ml im Blut 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 Guanotin aufgenommen wird, das den Harnsäurespiegel stark erhöht) sollten vermieden werden.

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

Die Ausscheidung von Allopurinol wird durch gleichzeitige Gabe von Arzneimitteln, die eine vermehrte Ausscheidung von Harnsäure bewirken, wie Sulfapyrazon, Probenecid, Etacrynsäure und Salicylaten beschleunigt und somit die Wirksamkeit von **Allopurinol-ratiopharm® comp. 100 mg/20 mg Tabletten** herabgesetzt. Die Ausscheidung von Probenecid wird verlängert.

Bei gleichzeitiger Verabreichung von Purinderivaten wie Azathioprin oder Mercaptopurin muss deren Dosis um 50–75 % der üblichen Dosis vermindert werden, da der Abbau dieser Stoffe durch Allopurinol verzögert und somit ihre Wirkung verlängert wird.

Blutgerinnungshemmende Mittel (Antikoagulantien) vom Cumarin-Typ können in ihrer Wirkung verstärkt werden. Bei Kombination dieser Stoffe mit Allopurinol-haltigen Arzneimitteln ist daher eine häufigere Kontrolle der Blutgerinnung (Quick-Wert) erforderlich und ggf. eine entsprechende Dosisverminderung des Cumarin-Derivates notwendig.

Insbesondere bei eingeschränkter Nierenfunktion kann die Wirkung des blutzuckersenkenden Mittels Chlorpropamid verlängert werden, was eine Dosisverminderung erforderlich macht.

Das blutzuckersenkende Mittel Glimperid kann durch Allopurinol in seiner Wirkung verstärkt werden, Hypoglykämien können auftreten.

Bei hoher Dosierung Allopurinol-haltiger Arzneimittel kann der Theophyllin-Metabolismus gehemmt werden. Zu Beginn der Behandlung mit Allopurinol oder bei Erhöhung der Allopurinol-Dosis sollten deshalb die Theophyllin-Plasmaspiegel bestimmt werden.

Bei Gabe von Allopurinol und Zytostatika (z.B. Cyclophosphamid, Doxorubicin, Bleomycin, Procarbazine, Alkylhalogenide) treten Blutbildveränderungen häufiger auf als bei Einzelgabe der Wirkstoffe. Blutbildkontrollen sind daher in kurzen Zeitintervallen durchzuführen.

Die Plasmahalbwertszeit von Vidarabin kann in Gegenwart von Allopurinol verlängert sein. Deshalb ist bei gemeinsamer Anwendung dieser Arzneimittel besondere Aufmerksam-

keit erforderlich, um eventuell vermehrt auftretende Nebenwirkungen rechtzeitig zu erkennen.

Die Plasmakonzentration von Ciclosporin kann unter Allopurinol-Gabe erhöht sein. Die Möglichkeit eines häufigeren Auftretens von Ciclosporin-Nebenwirkungen ist zu berücksichtigen.

Allopurinol kann die Metabolisierung von Phenytoin in der Leber beeinträchtigen; ob diesem Befund eine klinische Bedeutung zukommt, ist bisher nicht bekannt.

Bei gleichzeitiger Gabe von Allopurinol und Captopril kann, insbesondere bei chronischem Nierenversagen, die Gefahr von Hautreaktionen erhöht sein.

Es ist häufiger mit allergischen Reaktionen (Hautausschlägen) auf die Arzneistoffe Ampicillin und Amoxicillin zu rechnen. Deshalb sollten – wenn möglich – Patienten andere Antibiotika erhalten.

Die gleichzeitige Verabreichung von potentiell hepatotoxischen Medikamenten (inklusive Tuberkulostatika) ist zu vermeiden.

#### 4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

**Allopurinol-ratiopharm® comp. 100 mg/20 mg Tabletten** darf in der Schwangerschaft nicht angewendet werden.

Benzbromaron darf in der Schwangerschaft nicht eingenommen werden, da keine Erfahrungen am Menschen vorliegen und Tierversuche Hinweise auf Fehlbildungen ergeben haben (siehe Abschnitt 5.3).

Auch für die Verwendung von Allopurinol bei Schwangeren liegen keine hinreichenden Daten vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe 5.3). Da Allopurinol in den Purinstoffwechsel eingreift und das potentielle Risiko für den Menschen unbekannt ist, sollte Allopurinol nicht während der Schwangerschaft verwendet werden.

Es ist nicht bekannt, ob Benzbromaron in die Muttermilch übergeht. Allopurinol geht in die Muttermilch über. Daher sollte abgestellt werden, wenn die Einnahme von **Allopurinol-ratiopharm® comp. 100 mg/20 mg Tabletten** erforderlich ist.

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

Tritt Schwindel oder Benommenheit als unerwünschte Wirkung auf, kann in seltenen Fällen eine Verminderung der Fahrtüchtigkeit und der Fähigkeit, Maschinen zu bedienen, die Folge sein.

#### 4.8 Nebenwirkungen

<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

Zu Beginn der Behandlung kann die Harnsäureausscheidung so erhöht sein, dass es sowohl zu einem Gichtanfall wie auch zur

Bildung von Harnsäurekristallen bzw. Harnsäuresteinen in der Niere und in den ableitenden Harnwegen kommen kann.

Das Auftreten von Nebenwirkungen ist häufiger bei Bestehen einer Nieren- und/oder Leberinsuffizienz oder bei gleichzeitiger Ampicillin- oder Amoxicillin-Medikation.

#### Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems:

Gelegentlich: Thrombozytopenie\*<sup>1</sup>, Agranulozytose\*<sup>1</sup>, aplastische Anämie\*<sup>1</sup>

Sehr selten: angioimmunoblastisches T-Zell-Lymphom\*<sup>2</sup>, Leukozytose, Leukopenie, Granulozytopenie, Knochenmarksschädigung, Granulozytose

#### Erkrankungen des Immunsystems:

Eine verzögerte Überempfindlichkeitsreaktion mit Multiorgan-Beteiligung (bekannt als Hypersensitivitätssyndrom; DRESS) mit Fieber, Hautausschlag, Vaskulitis, Lymphadenopathie, Pseudolymphom, Arthralgie, Leukopenie, Eosinophilie, Milzvergrößerung, abweichenden Leberfunktionswerten und cholestatischer Hepatopathie mit Schwund der Gallengänge (vanishing bile duct syndrome) kann in verschiedenen Ausprägungen vorkommen. Andere Organe können ebenfalls betroffen sein (Lunge, Bauchspeicheldrüse, Myokard und Darm). Wenn solche Reaktionen zu irgendeinem Zeitpunkt der Behandlung auftreten, muss Allopurinol sofort und dauerhaft abgesetzt werden.

Wenn generalisierte Überempfindlichkeitsreaktionen aufgetreten sind, waren gewöhnlich Vorerkrankungen der Niere oder Leber vorhanden, insbesondere bei tödlichem Ausgang.

Sehr selten: anaphylaktischer Schock

#### Psychiatrische Erkrankungen:

Sehr selten: Depression

#### Erkrankungen des Nervensystems:

Gelegentlich: Benommenheit, Kopfschmerz, Schwindel  
Sehr selten: periphere Neuritis, Neuropathie, Geschmacksstörung, Ataxie, Somnolenz, Koma, Parästhesie, Krampfanfälle, Muskellähmung

#### Augenerkrankungen:

Sehr selten: Konjunktivitis, Sehstörung, Makula-Degeneration, Katarakt

#### Herzerkrankungen:

Sehr selten: Bradykardie, Angina pectoris

#### Gefäßerkrankungen:

Sehr selten: Hypertonie

#### Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums:

Sehr selten: Halsentzündung

#### Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:

Häufig: Übelkeit, Brechreiz, Völlegefühl, Diarrhoe  
Sehr selten: Hämatemesis, Steatorrhoe, Stomatitis

#### Leber- und Gallenerkrankungen:

Gelegentlich: Cholestase

Sehr selten: Erhöhung der Transaminasen, erhöhte alkalische Phosphatase, akute Cholangitis

#### **Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:**

Häufig: Urtikaria, Erythem, Pruritus  
Sehr selten: Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und toxisch epidermale Nekrolyse (TEN) (siehe Abschnitt 4.4), Alopezie, Verfärbung der Haare, Quincke-Ödeme, allergisch bedingte Exantheme

#### **Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen:**

Sehr selten: Muskelschmerz

#### **Erkrankungen der Nieren und Harnwege:**

Selten: allergisch bedingte interstielle Nephritis  
Sehr selten: Harnstein (Harnsäure-, Xanthinsteine), Harndrang, Urämie, Hämaturie, akutes Nierenversagen

#### **Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse:**

Sehr selten: Impotenz, nächtlicher Samenenerguss, Infertilität, Gynäkomastie

#### **Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:**

Häufig: Müdigkeit  
Sehr selten: Asthenie, allgemeines Unwohlsein, Ödeme

#### **Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen:**

Sehr selten: Hyperlipidämie

#### **Infektionen und parasitäre Erkrankungen:**

Sehr selten: Furunkel

#### **Endokrine Erkrankungen:**

Sehr selten: Diabetes mellitus

\*1 insbesondere bei Patienten mit bestehender Nierenfunktionsstörung, besonders sorgfältige Überwachung der Patientengruppe erforderlich.  
\*2 nach Absetzen reversibel

Selten wurde über Leberfunktionsstörungen, die von einem asymptomatischen Anstieg der Leberwerte bis hin zur Hepatitis (einschließlich Lebernekrose und granulomatöse Hepatitis) reichten, berichtet.

Es wurden einzelne Fälle von zytolytischer Hepatitis beobachtet, die z. T. einen fulminanten Verlauf nahmen.

#### **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](http://www.bfarm.de) anzuzeigen.

#### **4.9 Überdosierung**

Ein spezielles Antidot ist nicht bekannt. Beim Verdacht des Vergiftungsfalles sind absorptionsmindernde bzw. eliminationsbeschleunigende Maßnahmen (Hämodialyse) angezeigt.

### **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

#### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Gichtmittel  
ATC-Code: M04AA51

Allopurinol ist ein Struktur-Analoges von Hypoxanthin. Seine urikostatische Wirkung beruht überwiegend auf der Hemmung der Xanthinoxidase, die beim Abbau der Purinbasen die Reaktionsschritte: Oxidation von Hypoxanthin zu Xanthin und von Xanthin zu Harnsäure vollzieht. Benzbromaron wirkt urikosurisch durch eine Hemmung der Reabsorption von Harnsäure im proximalen Tubulus. Die bei entsprechender Behandlungsdauer durch den urikosurischen Effekt bewirkte Senkung der Serum-Urat-Konzentration führt beim Gichtpatienten 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**

Allopurinol wird nach oraler Gabe rasch und vollständig absorbiert. Eine gastrale Absorption erfolgt nicht, die günstigsten Absorptionsbedingungen liegen im Duodenum und im oberen Jejunum vor. Die Allopurinol-Serum-Maximalwerte betragen bei der therapeutisch üblichen Dosis von 300 mg in Abhängigkeit vom Ausmaß und der Geschwindigkeit der individuellen First-pass-Umwandlung in Oxipurinol zwischen 1,0 µg/ml und 2,6 µg/ml, durchschnittlich 1,8 µg/ml. Die korrespondierenden Oxipurinol-Werte liegen zwischen 5 µg/ml und 11 µg/ml, durchschnittlich bei 8,4 µg/ml. Die absolute Bioverfügbarkeit von Allopurinol beträgt ca. 90%. Allopurinol und Oxipurinol weisen keine ausgeprägte Bindungsaffinität für Plasmaproteine auf. Während Allopurinol mit ca. 40 min. eine kurze Plasmaeliminationshalbwertszeit aufweist, wurden für seinen aktiven Hauptmetaboliten Oxipurinol als mittlere Werte 17–21 Stunden nachgewiesen, bei etwa einem Drittel der Patienten ist mit Werten zwischen 9 und 16 Stunden zu rechnen. Nierenfunktionseinschränkungen führen zu einer Verlängerung der Oxipurinol-Eliminationshalbwertszeit.

Benzbromaron wird je nach Partikelgröße (Mikronisierung) zu etwa 50–60% aus dem Darm absorbiert. Ursprünglich wurde angenommen, dass die Verstoffwechselung durch hepatische Dehalogenierung zu den debromierten Metaboliten Bromobenzaron und Benzonon erfolgt. Nach neueren Untersuchungen wird Benzbromaron (Eliminationshalbwertszeit 3 Std.) jedoch vorwiegend über eine Hydroxylierung zu den beiden Hauptmetaboliten 6-Hydroxy-Benzbrom-

aron (Eliminationshalbwertszeit 17 Std.) und 1-Hydroxy-Benzbromaron (Eliminationshalbwertszeit 20 Std.) umgewandelt und die Dehalogenierung ist nur von untergeordneter Bedeutung. Benzbromaron selbst wird fast vollständig an Plasmaeiweiße gebunden.

Der urikosurische Effekt tritt am stärksten nach etwa 8–12 Std. auf, wobei sowohl Benzbromaron als auch die beiden Hauptmetaboliten urikosurisch wirksam sind. Die Elimination von Ursprungssubstanz und Metaboliten erfolgt vorwiegend biliär über den Gastrointestinaltrakt, etwa 5% der verabreichten Dosis werden im Urin ausgeschieden.

#### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

##### **Chronische Toxizität:**

Untersuchungen zur chronischen Toxizität von Benzbromaron an Ratten zeigten bei hohen Dosierungen reversible Lebervergrößerungen und Enzymveränderungen. In Untersuchungen am Hund zeigten sich keine toxischen Effekte. Bei Langzeitanwendung von Allopurinol in Tierversuchen kam es bei hohen Dosierungen zur Ausfällung von Xanthin-Präzipitaten, die zu Veränderungen in den harnableitenden Organen führten.

##### **Mutagenes und tumorerzeugendes Potential:**

Die bisher durchgeführten *In-vitro*- und *In-vivo*-Mutagenitätsprüfungen mit Allopurinol erbrachten keine Hinweise auf ein mutagenes oder kanzerogenes Potential. Benzbromaron wurde nur unzureichend bezüglich mutagener Wirkungen untersucht. Bisherige Untersuchungen verliefen negativ. In Langzeituntersuchungen an Ratten zeigte sich bei hoher Dosierung eine leicht erhöhte Inzidenz von Lebertumoren, die auf Peroxisomenproliferation zurückzuführen sind. Diese Veränderungen sind spezifisch für kleine Nager. Eine Relevanz für die therapeutische Anwendung beim Menschen ergibt sich daraus nicht.

##### **Reproduktionstoxizität:**

In Tierversuchen mit Allopurinol traten bei einer von drei untersuchten Tierarten (Maus) bei Dosen ab 50 mg/kg Körpergewicht am 10. Trächtigkeitstag teratogene Effekte auf. Benzbromaron ist im Tierversuch nur unzureichend auf reproduktionstoxische Wirkungen geprüft worden. Bei der Ratte erzeugt Benzbromaron, in Dosierungen oberhalb von 30 mg/kg/Tag während der Organogenese, Fehlbildungen der Extremitäten und Lippenspalten. Bei der Maus wirkten Dosen von 30 mg/kg/Tag embryolethal. Es ist nicht bekannt, ob Benzbromaron in die Muttermilch übergeht.

### **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

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

Maisstärke; Mikrokristalline Cellulose; Poly(O-carboxymethyl)stärke, Natriumsalz; Hochdisperses Siliciumdioxid; Talkum; Gelatine; Natriumdodecylsulfat; Magnesiumstearat (Ph.Eur.).

#### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend

**6.3 Dauer der Haltbarkeit**

5 Jahre

**6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen  
für die Aufbewahrung**

Nicht über 30 °C lagern.

**6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

PVC/Alu-Blisterpackung

Packung mit 30 Tabletten

Packung mit 100 Tabletten

**6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen  
für die Beseitigung**

Keine besonderen Anforderungen.

**7. INHABER DER ZULASSUNG**

ratiopharm GmbH

Graf-Arco-Str. 3

89079 Ulm

**8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

2890.00.00

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

Datum der Erteilung der Zulassung:

15. Dezember 1982

Datum der Verlängerung der Zulassung:

15. Dezember 2009

**10. STAND DER INFORMATION**

Oktober 2013

**11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt