

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Blemaren® N Brausetabletten

Wirkstoffe:

Citronensäure 1197,0 mg

Natriumcitrat 835,5 mg

Kaliumhydrogencarbonat 967,5 mg

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Brausetablette enthält:

Citronensäure, wasserfrei 1197,0 mg

Natriumcitrat, wasserfrei 835,5 mg

Kaliumhydrogencarbonat 967,5 mg

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

1 Brausetablette enthält 109 mg Lactose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Brausetablette

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Blemaren® N dient:

- zur Alkalisierung des Harns bei Harnsäuresteinleiden mit oder ohne gleichzeitig vorliegenden Kalziumsteinen;
- zur Metaphylaxe von Kalziumsteinen (Rezidivprophylaxe und/oder Verhinderung der Größenzunahme von verbliebenen Fragmenten).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Blemaren® N ist wirkungsbezogen zu dosieren, d. h. es ist diejenige individuelle Dosierung zu ermitteln, die den Harn in den jeweils optimalen pH-Bereich (s. u.) bringt.

Für die Alkalisierung des Harns bei Harnsäuresteinleiden gilt:

Der pH-Wert des frischen Harns ist **für die Rezidivprophylaxe** in den Bereich von 6,2–6,8 einzustellen. Die dafür notwendige Tagesdosis von Blemaren® N ist individuell verschieden. In der Regel ist dabei eine Tagesdosis von 3 Brausetabletten, aufgeteilt in drei gleiche Einzelgaben über den Tag, angezeigt. Unterschreiten die Tagesprofile des Harn-pH den pH-Wert 6,2, so ist die Dosierung entsprechend zu erhöhen. Eine derartige Korrektur sollte vorzugsweise durch Erhöhung der abendlichen Dosis auf 2 Brausetabletten, in Ausnahmefällen auf 3 Brausetabletten, erfolgen. Bei Überschreitung des pH-Wertes von 6,8 ist die Dosis zu reduzieren. Eine derartige Korrektur sollte ebenfalls vorzugsweise mit der abendlichen Dosis erfolgen.

Für die Chemolitholyse von Harnsäuresteinen gilt ein Bereich des Harn-pHs von 7,0–7,2.

Für die Metaphylaxe von Kalziumsteinen und für die Alkalisierung des Harns bei Harnsäuresteinleiden mit gleichzeitig vorliegenden Kalziumsteinen gilt:

Es ist ein pH-Bereich des frischen Harns von 6,8–7,4 einzustellen. Zum Erreichen dieses pH-Bereiches ist eine individuelle Dosierung erforderlich, in der Regel 3 Brau-

setabletten. Die Dosis zur Einstellung kann ggf. erhöht werden, wobei 5 Brausetabletten meist ausreichend sind.

Eine Tagesdosis von 3 Brausetabletten kann als Einmalgabe abends oder in drei gleichen Einzelgaben über den Tag eingenommen werden. Bei einer etwaigen höheren Dosis empfiehlt sich die Verteilung auf drei Einzelgaben mit jeweils einer Brausetablette früh und mittags und 2–3 Brausetabletten abends.

Kinder und Jugendliche

Blemaren® N ist kontraindiziert bei Kindern unter 12 Jahren (siehe Abschnitt 4.3).

Art der Anwendung

Blemaren® N wird in einem Glas Wasser aufgelöst und unmittelbar nach dem Auflösen getrunken. Dazu leicht umrühren. Eine leichte Trübung ist möglich und geringe unlösliche Bestandteile können sich an der Oberfläche absetzen.

Die Wirkungskontrolle erfolgt in der Regel dreimal täglich durch Messung des pH-Werts im Harn.

Hierzu wird das der Packung beigegebene Spezial-Indikatorpapier verwendet. Die Indikatorzone eines Teststreifens ist durch kurzes Eintauchen mit dem Harn zu benetzen. Der sich ergebende Farbton des Teststreifens ist innerhalb von zwei Minuten mit der Farbskala zu vergleichen und der so gefundene pH-Wert in den Kontrollkalender einzutragen.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile;
- eingeschränkte Nierenfunktion;
- Harnwegsinfekte durch harnstoffspaltende Bakterien (Gefahr der Struvitsteinbildung);
- metabolische Alkalosen;
- Adynamia episodica hereditaria.
- Kinder unter 12 Jahren sind von der Behandlung mit Blemaren® N auszuschließen, da keine ausreichenden Erfahrungen für diese Altersgruppe vorliegen.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorichtsmaßnahmen für die Anwendung

Vor der Anwendung sind gegebenenfalls die Elektrolyte im Serum zu bestimmen und die Nierenfunktion zu kontrollieren. Bei Verdacht auf renal-tubuläre Acidose (RTA) ist zusätzlich der Säure-Basen-Status zu kontrollieren.

Zustände, die das Auftreten von Harnsteinen begünstigen können (z. B. Adenome der Nebenschilddrüse, Malignome bei Harnsäuresteinen), sollten primär einer kausalen Therapie zugeführt werden.

Blemaren® N soll bei Verordnung einer natriumarmen Diät – insbesondere bei Patienten mit schwerer Hypertonie – nur mit Vorsicht angewendet werden. Es ist zu beachten, dass eine Brausetablette 220 mg Natriumionen bzw. 9,7 mmol Natrium (entsprechend 0,57 g Kochsalz) enthält.

Während der Behandlung sollten regelmäßige Kontrollen der Harn- und Blutwerte durchgeführt werden. Besonderes Augen-

merk sollte auf den Säure-Basen-Status gelegt werden.

Zur Unterstützung der Wirkung des Arzneimittels sollte den Patienten empfohlen werden, während der Behandlung die Salzzufuhr zu reduzieren.

Eine tägliche Trinkmenge von ca. 2–3 l in Form von Tee, Fruchtsäften oder alkalisierenden Mineralwässern ist notwendig, um durch eine ausreichende Harnmenge das Steinrisiko zu verringern.

Blemaren® N soll bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung nur mit Vorsicht angewendet werden.

Eine Brausetablette enthält 9,7 mmol (380 mg) Kalium. Dies ist zu berücksichtigen bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion sowie Personen unter Kalium-kontrollierter Diät.

Eine Brausetablette enthält 9,7 mmol (220 mg) Natrium. Dies ist zu berücksichtigen bei Personen unter Natrium-kontrollierter (natriumarmer/kochsalzarter) Diät.

Blemaren® N kann Diabetikern unbedenklich verordnet werden (0,02 BE/Tbl.)

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

Eine Erhöhung der extrazellulären Kaliumkonzentration vermindert die Wirkung von herzwirksamen Glykosiden, eine Erniedrigung verstärkt die arrhythmogene Wirkung von herzwirksamen Glykosiden. Aldosteronantagonisten und andere kaliumsparende Diuretika (wie Triamteren, Spironolacton und Amilorid), ACE-Hemmer, Sartane, nichtsteroidale Antiphlogistika und periphere Analgetika vermindern die renale Kaliumausscheidung, was zu einer Hyperkaliämie führen kann.

Es ist zu beachten, dass eine Brausetablette Blemaren® N ca. 380 mg Kaliumionen bzw. 9,7 mmol Kalium enthält.

Eine gleichzeitige Gabe von citrat- und aluminiumhaltigen Substanzen kann zu einer erhöhten Aluminiumresorption führen. Daher sollte bei erforderlicher Einnahme solcher Präparate eine zeitversetzte Verabreichung von mindestens zwei Stunden erfolgen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Hinweise auf schädliche Wirkungen während der Schwangerschaft und in der Stillperiode sind nicht bekannt.

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

Blemaren® N hat keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig (≥ 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 Gastrointestinaltrakts

Häufig: leichte Magen-Darm-Beschwerden (Magenbeschwerden, Übelkeit, Erbrechen, leichter Durchfall)

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 Überdosierung

Eine unerwünschte Beeinflussung stoffwechselphysiologischer Parameter ist auch bei höherer als der empfohlenen Dosierung bei ausreichender Nierenfunktion nicht zu erwarten, da die Ausscheidung eines Basenüberschusses durch die Niere einen natürlichen Regulationsmechanismus zur Aufrechterhaltung des Säure-Basen-Gleichgewichtes darstellt.

Ein mehrtägliches Überschreiten des angegebenen Harn-pH-Bereiches sollte unterbleiben, da bei höheren pH-Werten (pH $> 7,8$) einerseits das Risiko der Phosphatkristallisation steigt und andererseits keine längerfristige deutlich alkalotische Stoffwechsellage erreicht werden soll.

Eine eventuelle Überdosierung kann jederzeit durch Dosisreduktion korrigiert werden; gegebenenfalls ist an entsprechende Maßnahmen zur Behandlung einer metabolischen Alkalose zu denken.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Harnkonkrement lösende Mittel, Kombinationen
ATC-Code: G04BC50

Beim Auflösen von Blemaren® N in Wasser bildet sich unter Freisetzung von Kohlendioxid Kalium-Natrium-Hydrogencitrat.

Zur Alkalisierung (Neutralisierungstherapie) bieten sich Salze starker Basen mit schwachen Säuren an, wobei die Säurekomponente metabolisierbar sein soll. Das Citration aus Alkalicitrat wird oxidativ zu Kohlendioxid bzw. Bicarbonat verstoffwechselt. Der durch die verbleibenden Alkaliionen resultierende Basenüberschuss wird renal eliminiert und bewirkt eine Erhöhung des Harn-pH-Wertes. Durch die orale Gabe von Alkalicitrat kann dosisabhängig eine Neutralisierung oder Alkalisierung des Harns erreicht werden.

Dadurch erhöht sich der Dissoziationsgrad und somit die Löslichkeit von Harnsäure

bzw. von Zystin. Die Litholyse von Harnsäuresteinen ist röntgenologisch nachgewiesen.

Die Bikarbonatkonzentration im Serum (negativer Basenüberschuss) ist der regulierende Faktor für die Citratausscheidung. Durch den negativen Basenüberschuss entsteht über die Verschiebung des intrazellulären pH-Wertes eine alkalotische Stoffwechsellage. Dies führt zu einer alkaloseinduzierten Hemmung des renalen tubulären Citratmetabolismus und einer verminderten Citratrückresorption und erhöhten Citratausscheidung. Der renale Calciumtransport wird ebenfalls durch die Alkalisierung in der Form verändert, dass die Calciumausscheidung im Harn signifikant abnimmt.

Harnalkalisierung, vermehrte Citratausscheidung und verminderte Calciumausscheidung bewirken eine Abnahme des Aktivitätsproduktes von Calciumoxalat, weil Citrat im schwach basischen stabile Komplexe mit Calcium bildet. Darüber hinaus ist das Citration als der wirksamste physiologische Inhibitor der Calciumoxalat- (und Calciumphosphat-) Kristallbildung und der Aggregation dieser Kristalle anzusehen.

Für eine Beurteilung des Nutzens einer Harnalkalisierung in den folgenden Anwendungsgebieten fehlen ausreichende Daten aus systematischen Untersuchungen. Einzelfallberichte sowie theoretische Überlegungen legen therapeutische Effekte jedoch nahe:

Zystinurie bzw. Zystinsteinbildung: Harnalkalisierung erhöht die Löslichkeit von Zystin. Der Harn-pH muss hierzu jedoch auf Werte zwischen 7,5 und 8,5 eingestellt werden.

Zytostatikabehandlung: Während einer Zytostatikabehandlung ist eine Harnalkalisierung aufgrund der vermehrt zur Ausscheidung anfallenden Harnsäure sinnvoll. Diese entspricht der als Anwendungsgebiet genannten Prophylaxe von Harnsäuresteinen. Zusätzlich wird die Schutzwirkung eines alkalischen Harn-pH durch herabgesetzte Aggressivität der Metaboliten (z. B. Oxazaphosphorin-Zytostatika) bzw. erhöhte Löslichkeit (z. B. Methotrexat) postuliert. Der Harn-pH ist hierfür auf Werte von mindestens pH 7,0 einzustellen.

Porphyria cutanea tarda: Bei der Porphyria cutanea tarda besteht ein Mangel an Uroporphyrinogendecarboxylase, die Uroporphyrinogen in Koproporphyrinogen überführt. Bei der metabolischen Alkalisierung soll einer Rückdiffusion des Koproporphyrins in den Nierentubuli vorgebeugt werden, so dass die Koproporphyrin-Clearance ansteigt. Als Folge der erhöhten Koproporphyrinexkretion soll die Synthese des Koproporphyrinogens aus Uroporphyrinogen verstärkt werden und damit ein Abfall zirkulierenden Uroporphyrins erreicht werden. Der Harn-pH sollte auf einen Bereich von pH 7,2–7,5 eingestellt werden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Blemaren® N Brausetabletten sind zu 100 % bioverfügbar. Das Citration dürfte nahezu vollständig verstoffwechselt werden.

Nach eintägiger Einnahme von Blemaren® N werden die zugeführten Natrium-

und Kaliummengen innerhalb von 24–48 Stunden quantitativ über die Niere ausgeschieden. Bei Dauerverabreichung entspricht die Tagesausscheidung von Natrium und Kalium der täglichen Zufuhr. Im Blut bzw. Serum werden keine signifikanten Veränderungen der Blutgase und der Elektrolyte beobachtet. Das bedeutet, dass durch die renale Regulation der Alkalisierung das Säure-Basen-Gleichgewicht im Körper erhalten bleibt und eine Kumulation von Natrium und Kalium bei ausreichender Nierenfunktion ausgeschlossen ist.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute Toxizität

Die Untersuchungen zur oralen akuten Toxizität an Ratten und Mäusen ergaben LD₅₀-Werte von 5000 mg/kg.

Chronische Toxizität

Untersuchungen zur chronischen Toxizität an Ratten und Hunden haben in einem Dosisbereich bis zu max. 3000 mg/kg p.o. keine Hinweise auf spezifisch-toxische Effekte ergeben.

Tumorerzeugendes und mutagenes Potential

Tumorerzeugende und mutagene Wirkungen sind in therapeutischen Dosierungen nicht zu erwarten.

Reproduktionstoxizität

In Untersuchungen zur Reproduktionstoxizität an Ratten und Kaninchen zeigte sich bis zur maximal geprüften Dosis von 2000 mg/kg p.o. kein embryotoxisches Potential. Untersuchungen zur Fertilität und zum peripostnatalen Zeitraum liegen nicht vor.

Es liegen keine speziellen Untersuchungen an Schwangeren und Stillenden vor, aufgrund der Erfahrungen mit der Substanzklasse sind jedoch keine Risiken zu erwarten.

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Reproduktionstoxizität, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose-Monohydrat
Mannitol (Ph. Eur.)
Zitronen-Aroma, 121/8508178, Silesia
Saccharin-Natrium 2 H₂O
Adipinsäure
Macrogol 6000

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blemaren® N ist in Polypropylenröhrchen mit Trockenmittelstopfen verpackt.

50 Brausetabletten **N2** in 2 Röhrrchen zu je 25 Tabletten

100 Brausetabletten **N3** in 4 Röhrrchen zu je 25 Tabletten

200 Brausetabletten in 8 Röhrrchen zu je 25 Tabletten (Klinikpackung)

25 Brausetabletten in 1 Röhrrchen (unverkäufliches Muster)

Die Packungen enthalten Indikatorpapier und Kontrollkalender.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Aristo Pharma GmbH
Wallenroder Straße 8–10
13435 Berlin
Tel.: +49 30 71094-4200
Fax: +49 30 71094-4250

8. ZULASSUNGSNUMMER

3000134.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
23.03.2004

10. STAND DER INFORMATION

Februar 2016

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Apothekenpflichtig

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin