

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Blanel® Brausetabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Brausetablette enthält 1409,0 mg Citronensäure, 1586,0 mg Kaliumcitrat 1 H₂O, 980,0 mg Natriumhydrogencarbonat, 159,0 mg Natriumcarbonat, entsprechend 3266,3 mg Kalium-Natrium-Hydrogencitrat (6:6:3:5).

Sonstiger Bestandteile mit bekannter Wirkung: 1 Brausetablette enthält 100 mg Sorbitol und 366 mg Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Brausetablette

Weiß, flache, runde Brausetablette

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

- Zur Metaphylaxe von Calciumsteinen, vorwiegend Calciumoxalatsteinen (Vorbeugung des Wiederauftretens oder der Größenzunahme verbliebener Fragmente)
- Zur Alkalisierung des Urins bei Harnsäuresteinen, auch bei gleichzeitigem Vorliegen von Calciumsteinen

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Tagesdosierung sollte individuell für den Patienten so gewählt werden, dass vor der nächsten Medikation ein pH-Wert des frisch gewonnenen Urins von 6,0 – 7,0 (bei Vorliegen reiner Harnsäuresteine idealerweise ein pH von 6,2 – 6,8 und im Falle von Calciumsteinen bevorzugt ein pH-Wert von 6,4 – 7,0) erreicht wird. Hierzu werden folgende Dosierungsempfehlungen für Erwachsene gegeben:

- a. 3-4 Brausetabletten Blanel pro Tag aufgeteilt in 3 Einzeldosierungen – entsprechend 9,9 – 13,2 g Kalium-Natrium-Hydrogencitrat pro Tag (d.h. 90 – 120 mmol Alkali bzw. 36 – 48,8 mmol Citrat). Morgens und mittags sind jeweils 1 Brausetablette und abends 1 - 2 Brausetabletten einzunehmen.
- b. Im Falle von Calciumsteinen können alternativ abends 1-2 Brausetabletten als Einmaldosis – entsprechend 3,3 – 6,6 g Kalium-Natrium-Hydrogencitrat (d.h. 30 – 60 mmol Alkali und 12 – 24 mmol Citrat) eingenommen werden.

Kinder: Aufgrund der unzureichenden Datenlage wird die Verabreichung von Blanel an Kinder nicht empfohlen.

Die Brausetabletten sind jeweils nach den Mahlzeiten nach Auflösen in 1 Glas Wasser einzunehmen.

Zur Überprüfung einer adäquaten Dosierung wird bei Beginn der Therapie und bei jeder Dosisanpassung die Messung der über 24 Stunden ausgeschiedenen Citratmenge und des pH-Wertes des Urins empfohlen. Wird der angegebene pH-Bereich unter- bzw. überschritten, so ist die Tagesdosis zu erhöhen bzw. zu erniedrigen. Eine derartige Korrektur sollte vorzugsweise am Abend erfolgen.

Die Dauer der Anwendung richtet sich nach den individuellen Erfordernissen des jeweiligen Patienten und wird durch den behandelnden Arzt festgelegt.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- eingeschränkte Nierenfunktion
- schwere Leberfunktionsstörung
- metabolische Alkalose
- chronische Harnwegsinfektionen mit harnstoffspaltenden Bakterien (Gefahr einer Struvitsteinbildung)
- schwere Hypertonie
- natriumarme Diät
- Adynamia episodica hereditaria.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Vor der ersten Anwendung sind die Elektrolyte im Serum und die Nierenfunktion zu kontrollieren. Bei Verdacht auf eine renal-tubuläre Acidose (RTA) ist der Säure-Basen-Status zu kontrollieren. Zustände, die das Auftreten von Harnsteinen begünstigen können (z.B. Adenome der Nebenschilddrüsen, Malignome bei Harnsäuresteinen), sollten primär einer kausalen Therapie zugeführt werden.

Während der Behandlung sollten regelmäßige Kontrollen der Urin- und Blutwerte durchgeführt werden. Besonderes Augenmerk sollte auf den Säure-Basen-Status gelegt werden.

Ein mehrtägliches Überschreiten des empfohlenen Urin-pH-Bereichs (siehe Abschnitt 4.2) sollte unterbleiben, da bei höheren pH-

Werten einerseits das Risiko der Kristallisation von Calciumphosphat steigt und andererseits eine längerfristige deutlich alkalotische Stoffwechsellaage vermieden werden sollte.

Eine sorgfältige Therapiekontrolle ist bei röntgenologisch gesicherten Nierenbecken- bzw. Nierenkelchsteinen erforderlich, da diese in Folge zu hoher Dosierung durch Ausfällung von Calciumphosphat größer werden könnten.

Dieses Arzneimittel enthält 366,3 mg Natrium pro Brausetabletten. Dies entspricht ca. 19 % der für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung. Die maximale Tagesdosierung entspricht 75 % der von der WHO empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme. Blanel hat einen hohen Natriumgehalt. Das muss bei Patienten berücksichtigt werden, die eine kochsalzarme Diät einhalten müssen.

Patienten mit der seltenen hereditären Fructoseintoleranz (HFI) sollten Blanel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Eine Erhöhung der extrazellulären Kaliumkonzentration vermindert die Wirkung von Herzglykosiden. Eine Erniedrigung der extrazellulären Kaliumkonzentration verstärkt die arrhythmogene Wirkung von Herzglykosiden. Aldosteronantagonisten, kaliumsparende Diuretika (wie Triamteren, Spironolacton und Amilorid), ACE-Hemmer, nichtsteroidale Antiphlogistika und periphere Analgetika vermindern die renale Kaliumausscheidung.

Mit einer Tagesdosis von 3 Brausetabletten Blanel (= 9,9 g Kalium-Natrium-Hydrogencitrat) werden 1,10g Natrium und 1,72g Kalium zugeführt. Bei Patienten, die gleichzeitig eine Digitalisbehandlung erhalten, ist zu beachten, dass 1 g Blanel 0,176 g (4,5 mmol) Kalium enthält. Bei Verordnung einer natriumarmen Diät ist zu beachten, dass 1 g Blanel 0,103 g (4,5 mmol) Natrium 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 2 Stunden erfolgen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Für Kalium-Natrium-Hydrogencitrat liegen keine klinischen Daten über exponierte Schwangere vor.

Tierexperimentelle Studien lassen nicht auf direkte oder indirekte schädliche Auswirkungen auf Schwangerschaft und embryonale/fetale Entwicklung (siehe Abschnitt 5.3) schließen.

Bei der Anwendung in der Schwangerschaft ist Vorsicht geboten.

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

Blanel hat keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Häufig ≥1/100 bis <1/10	Sehr selten <1/10000
Erkrankungen des Immunsystems		Überempfindlichkeitsreaktionen
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Leichte Magen-Darm-Störungen (Magenbeschwerden, Übelkeit, Erbrechen und 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

Fälle von Überdosierungen von Kalium-Natrium-Hydrogencitrat wurden bislang nicht beschrieben.

Im Falle einer ausreichenden Nierenfunktion ist eine unerwünschte Beeinflussung metabolischer Parameter - auch bei einer Überschreitung der empfohlenen Dosierungen - nicht zu erwarten, da die Ausscheidung eines Basen-Überschusses durch die Nieren einen normalen Regulationsprozess zur Aufrechterhaltung des Säure-Basen-Gleichgewichtes darstellt.

Ein mehrtägiges Überschreiten des angegebenen pH-Bereichs des Urins sollte unterbleiben, da dies einerseits das Risiko für eine Calciumphosphat-Kristallisation erhöht und andererseits eine längerfristige metabolische Alkalose vermieden werden soll.

Eine eventuelle Überdosierung kann jederzeit durch eine Dosisreduktion korrigiert werden. Gegebenenfalls sind Maßnahmen zur Behandlung einer metabolischen Alkalose in Erwägung zu ziehen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Arzneimittel zur Metaphylaxe von Calciumsteinen und zur Alkalisierung des Harns bei Harnsäuresteinen.

ATC-Code: G04B

Der Haupteffect einer oralen Gabe von Kalium-Natrium-Hydrogencitrat (6:6:3:5) besteht in einem Anstieg des Urin-pH-Wertes in den neutralen Bereich sowie in einer Erhöhung der renalen Citrat-Exkretion, wodurch das Risiko einer Kristallisation von Harnsäure

bzw. Calciumsalzen reduziert wird. Der Anstieg des pH-Wertes und der Citratkonzentration im Urin nach einer Alkali-Citrat-Therapie ist im Wesentlichen durch den Abbau des exogenen Citrats in einen puffernden Basenüberschuss zu erklären (1 mmol 3-fach geladenen Citrats ergibt 3 mmol Bicarbonat), woraus eine metabolische Alkalose resultiert. Aufgrund des Säure-Basen-regulierten renalen Calciumtransportes bewirkt die Einnahme von Kalium-Natrium-Hydrogencitrat (6:6:3:5) eine relevante Abnahme des Calciumgehaltes im Urin.

Diese pharmakodynamischen Effekte von Kalium-Natrium-Hydrogencitrat (6:6:3:5) führen zur Herstellung normaler, physiologischer Bedingungen, die einer Steinbildung entgegenwirken. Die Kristallisation von Calciumoxalat ist gehemmt, da die Urinsättigung abnimmt und die Citratkonzentration im Urin ansteigt. Citrat reduziert die freie Calciumkonzentration im Urin, da Citrat im schwach basischen Bereich mit Calciumionen stabile und lösliche Komplexe bildet. Kalium-Natrium-Hydrogencitrat (6:6:3:5) hemmt das Wachstum sowohl von Calciumoxalat- als auch von Calciumphosphat-Steinen und wirkt einer Calciumoxalat-Aggregation entgegen. Die Alkalisierung des Harns steigert darüber hinaus den Dissoziationsgrad und damit die Löslichkeit von Harnsäure und wirkt somit der Bildung von Harnsäure-Steinen entgegen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die orale Einzelgabe von Kalium-Natrium-Hydrogencitrat (6:6:3:5) (2,5g / 5,0g) führt innerhalb von 45 Minuten zu einem signifikanten, dosisabhängigen Anstieg der Citratkonzentration im Serum um etwa 30 bis 60 % über den Ausgangswert. Diese Beobachtung lässt auf eine Citratabsorption im Dünndarm schließen, welche in einem Bereich zwischen 1 und 3 % der oralen Dosis liegt.

Nach intravenöser Applikation wird Citrat in der Leber innerhalb von Minuten in Bicarbonat metabolisiert. Der dadurch bedingte Anstieg an CO₂ im peripheren Blut ist noch 4 Stunden nach Gabe vergleichbarer oraler Citratdosen nachweisbar. Bicarbonat bewirkt unabhängig vom extrazellulären pH-Wert einen Anstieg an Citrat in Niere, Serum und Urin. Durch Aufnahme der in der Regel empfohlenen Dosis von ca. 10 g Kalium-Natrium-Hydrogencitrat (6:6:3:5) pro Tag – entspricht 3 Brausetabletten Blanel – werden ca. 36 mmol Citrat aufgenommen. Diese Konzentration beträgt weniger als 2 % des Citratgehaltes, der täglich im Körper metabolisiert wird und ist dementsprechend für die Energiebilanz von geringer Bedeutung.

Der Citratgehalt des Urins nach Gabe von Alkali-Citrat ist weitestgehend von der systemischen Alkalibilanz abhängig, die die tubuläre Rückresorption des Citrats in der Niere beeinflusst. Das Ausmaß der Citratabsorption hat nur eine geringe Auswirkung auf den Citratgehalt des Urins, da es *in vivo* fast vollständig oxidativ metabolisiert wird und nur zu einem geringen Teil unverändert im Urin erscheint. Die Alkaliaufnahme von einem Citratsalz ist abhängig von dem Betrag der absorbierten Kationen und nicht vom Citrat, welches gewöhnlich vollständig absorbiert und *in vivo* oxidiert wird.

Die Bioverfügbarkeit alkalischer Ionen aus Kalium-Natrium-Hydrogencitrat (6:6:3:5) liegt im Bereich von 100 %. Nach eintägiger Einnahme von Kalium-Natrium-Hydrogencitrat (6:6:3:5) werden die zugeführten Natrium- und Kaliummengen quantitativ innerhalb von 24-48 Stunden renal ausgeschieden. Bei Dauerverabreichung entspricht die Tagesausscheidung von Natrium und Kalium der täglichen Zufuhr. Innerhalb der empfohlenen Dosisbereiche wurden keine Veränderungen der Blutgase und der Natrium- oder Kaliumwerte im Serum 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

Nach tierexperimentellen Ergebnissen besitzt Kalium-Natrium-Hydrogencitrat (6:6:3:5) in der vorgeschriebenen Dosierung kein toxikologisches Potenzial. In Langzeit-Studien an Ratten erwiesen sich Dosen zwischen 1 g und < 3 g / kg Körpergewicht als recht unbedenklich.

In reproduktionstoxikologischen Versuchen wurden bei Ratten und Kaninchen bei 2 g / kg Körpergewicht weder teratogene noch embryotoxische/fetotoxische Wirkungen nachgewiesen.

Kanzerogene und mutagene Effekte sind bei Kalium-Natrium-Hydrogencitrat nicht zu erwarten, wenn es in Übereinstimmung mit der empfohlenen Dosis angewendet wird.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Aromastoffe,
Natriumcyclamat,
Povidon K30,
Sorbitol (Ph. Eur.)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackungen aus aluminiumbeschichteter Folie. Jede Blisterpackung enthält 6 Tabletten.
Blanel ist in Packungen mit 48 und 96 Brausetabletten erhältlich.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Dr. Pfleger Arzneimittel GmbH
D-96045 Bamberg
Telefon: (0951)6043-0
Telefax: (0951) 604329
E-Mail: info@dr-pfleger.de

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

49403.00.00
[Luxemburg: 1004/09010151]

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 25.07.2001
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 22.10.2008
[Datum der Erteilung der Zulassung Luxemburg: 02.04.2004]
[Datum der letzten Verlängerung der Zulassung Luxemburg: 21.07.2011]

10. STAND DER INFORMATION

Januar 2019

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Apothekenpflichtig