

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ARCTUVAN® Bärentraubenblätter Filmtabletten

105 mg, Filmtablette

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoff: Bärentraubenblätter-Trockenextrakt

1 Filmtablette enthält:

425,25–519,75 mg Trockenextrakt aus Bärentraubenblättern (2,5–4,5:1) entsprechend 105 mg Hydrochinonderivate berechnet als wasserfreies Arbutin (Photometrie Ph.Eur. 1998), Auszugsmittel: Wasser.

Sonstiger Bestandteil: Lactose
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtabletten

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Entzündliche Erkrankungen der ableitenden Harnwege.

In der Gebrauchsinformation wird der Patient auf Folgendes hingewiesen:

„Bei Blut im Urin, bei Fieber oder bei Anhalten der Beschwerden über 5 Tage muss ein Arzt aufgesucht werden.“

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung:

Erwachsene und Kinder ab 12 Jahre nehmen 2–4 × täglich 2 Filmtabletten ein.

Kinder und Jugendliche

Dieses Arzneimittel soll bei Kindern unter 12 Jahren nicht angewendet werden.

Art der Anwendung:

Die Filmtabletten werden unzerkaut mit reichlich Flüssigkeit eingenommen.

Dauer der Anwendung:

Bärentraubenblätterextrakt-haltige Arzneimittel sollten wie alle arbutinhaltigen Arzneimittel ohne ärztlichen Rat nicht länger als jeweils 1 Woche und höchstens fünfmal jährlich eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- Kinder unter 12 Jahren.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorichtsmaßnahmen für die Anwendung

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten ARCTUVAN® Bärentraubenblätter Filmtabletten nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bärentraubenblätterextrakt-haltige Arzneimittel sollten nicht zusammen mit Arznei-

mitteln eingenommen werden, die zur Bildung eines sauren Harns führen, da nicht auszuschließen ist, dass diese die antibakterielle Wirkung vermindern.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Dieses Arzneimittel soll bei Schwangerschaft und in der Stillzeit nicht angewendet werden.

Daten zur Fertilität liegen nicht vor.

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

ARCTUVAN® Bärentraubenblätter Filmtabletten haben keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Die folgenden Nebenwirkungen wurden nach der Markteinführung spontan berichtet, sodass keine Angaben zur Häufigkeit gemacht werden können.

Magen-Darm-Erkrankungen:

Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen, Durchfall

Immunsystem:

Überempfindlichkeitsreaktionen, z. B. Juckreiz, Dermatitis.

In der Gebrauchsinformation wird der Patient auf Folgendes hingewiesen:

„Informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker, wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind.“

Meldungen 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 über das

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

Abt. Pharmakovigilanz

Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3

D-53175 Bonn

Website: <http://www.bfarm.de>

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Vergiftungen mit Zubereitungen aus Bärentraubenblättern sind nicht bekannt.

In der Gebrauchsinformation wird der Patient auf Folgendes hingewiesen:

„Von ARCTUVAN® Bärentraubenblätter Filmtabletten sollen pro Tag nicht mehr eingenommen werden, als in der Dosierungsanleitung angegeben oder vom Arzt verordnet. Wenn Sie versehentlich eine Filmtablette mehr als vorgesehen eingenommen haben, so hat dies in der Regel keine nachteiligen Folgen. Die Einnahme von deutlich darüber hinausgehenden Mengen

kann jedoch erhebliche Beschwerden (z. B. Magen-Darm-Beschwerden wie Übelkeit und Erbrechen, aber auch Blut im Urin und Leberschäden) hervorrufen. In diesem Falle, auch wenn noch keine Beschwerden aufgetreten sind, sollten Sie Ihren Arzt aufsuchen.“

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pflanzliches Arzneimittel bei Harnwegserkrankungen.

ATC-Code: G04BX

Zubereitungen aus Bärentraubenblättern wirken in vitro antibakteriell gegen *Proteus vulgaris*, *E. coli*, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus*-stämme sowie *Candida albicans*.

Die antibakterielle Wirkung wird mit dem aus Arbutin oder aus Arbutin-Ausscheidungsprodukten freigesetzten Aglykon Hydrochinon in Verbindung gebracht. Bei der Freisetzung können enzymatische Aktivitäten von Harnwegsinfektionen hervorruhenden Mikroorganismen eine Rolle spielen.

Aufgrund des hohen Gerbstoffgehaltes werden der Droge adstringierende Eigenschaften zugeschrieben. Die hohen Gerbstoffgehalte sollen für akute Unverträglichkeitsreaktionen (Reizungen der Magenschleimhaut, Übelkeit und Erbrechen) verantwortlich sein.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Pharmakokinetische Untersuchungen wurden bisher ausschließlich an gesunden Probanden, jedoch nicht an Patienten oder Risikopatienten (Kinder, etc.) durchgeführt.

Eine Studie an 16 Probanden trug wesentlich zur Klärung von Verfügbarkeit und Metabolismus von Arbutin bei. Im Rahmen dieser Untersuchung wurden die Verfügbarkeit der gesamten Hydrochinonäquivalente nach Applikation von Bärentraubenblätterextrakt oder einer wässrigen Lösung sowie die Exkretion der wichtigsten Arbutinmetabolite (freies Hydrochinon, Hydrochinon-glucuronid sowie -sulfat) untersucht.

Die Probanden erhielten entweder Filmtabletten oder eine wässrige Lösung mit Bärentraubenblätterextrakt, entsprechend jeweils 210 mg Arbutin. Urinproben wurden über 36 Stunden gesammelt. Die Bestimmung der Hydrochinonäquivalente im Urin erfolgte mittels einer validierten HPLC-Methode (Schindler et al., 2002).

Resorption

Nach oraler Gabe wurde Arbutin schnell resorbiert. Metaboliten im Urin waren bereits in der ersten Stunde nach Applikation nachweisbar.

Die Verfügbarkeit der gesamten Hydrochinonäquivalente im Urin nach Applikation von Bärentraubenblätterextrakt oder einer wässrigen Lösung des Extraktes wurde mit 65 % der applizierten Arbutin-Dosis bestimmt.

Metabolismus

Als Hauptmetabolit wurde Hydrochinon-glucuronid bestimmt, Hydrochinonsulfat als zweitwichtigster Metabolit. Die Metabolisierung erfolgte schnell, innerhalb 4 Stunden nach Applikation der Medikation wurden ca. 70 % der insgesamt in 36 Stunden eliminierten Hydrochinonäquivalente im Urin ausgeschieden. Dagegen wurden nur 0,1 % der applizierten Dosis als freies Hydrochinon eliminiert.

Elimination

Die Hydrochinonkonjugate (Glucuronide und Sulfate) werden rasch renal eliminiert. Innerhalb 4 Stunden nach Applikation wurden bereits knapp 70 % des innerhalb 36 Stunden ausgeschiedenen Hydrochinon-glucuronids eliminiert. Dagegen wurden nur 0,1 % der applizierten Dosis als freies Hydrochinon eliminiert.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Bezüglich der akuten, chronischen und Reproduktionstoxizität wurden in der Literatur bisher keine entsprechenden Daten für Bärentraubenblätter bzw. Bärentraubenblätter-extrakt berichtet.

Bei Untersuchungen zur Genotoxizität von Urinproben waren sowohl *in vitro* mit dem Ames-Test als auch *in vivo* an Mäusen mit Hilfe des Mikronukleus-Tests die Testergebnisse negativ.

Im Ames-Test unter Verwendung von *Salmonella typhimurium* TA98 und TA100 sowie im Rekombinationstest an *Bacillus subtilis* erwies sich ein wässriger Extrakt von pulverisierten Bärentraubenblättern weder mit noch ohne metabolische Aktivierung als nicht mutagen.

Die Vorgaben zur Beschränkung der Anwendungsdauer auf nicht länger als jeweils 1 Woche und höchstens fünfmal jährlich beruhen darauf, dass sich für Hydrochinon aus Tierexperimenten bei oraler Anwendung der Verdacht auf mutagene und schwach kanzerogene Wirkung ergibt.

Zur tierexperimentellen Überprüfung der chronischen Toxizität und Kanzerogenität von Hydrochinon erhielten je 65 weibliche und männliche Ratten (F344/N) über einen Zeitraum von zwei Jahren an 5 Tagen pro Woche 0, 25 oder 50 mg Hydrochinon/kg Körpergewicht in deionisiertem Wasser. Bei Studienende gab es keine signifikanten Unterschiede in den Überlebensquoten zwischen Untersuchungs- und Kontrollgruppe. Das Risiko einer Nephropathie war bei den Tieren der Hydrochinon-Gruppe erhöht. Bei weiblichen Ratten kam es dosisabhängig zu Monozytenleukämie, bei männlichen Ratten dosisabhängig zu Nierenadenomen.

Zudem erhielten je 65 männliche und weibliche Mäuse über einen Zeitraum von zwei Jahren an 5 Tagen pro Woche 0, 50 oder 100 mg Hydrochinon/kg Körpergewicht in deionisiertem Wasser. Nach zwei Jahren gab es auch hier keine signifikanten Unterschiede in den Überlebensquoten. Bei männlichen Tieren traten dosisabhängig vermehrt Leberschäden auf. Tiere beiderlei Geschlechts zeigten hyperplastische Veränderungen der Kolloidfollikel der Schilddrüse. Bei weiblichen Mäusen kam es zu hepatozellulären Ade-

nomen oder Karzinomen. Bei männlichen Mäusen wurde die dosisabhängige Zunahme von Leberzelladenomen durch die Abnahme von Leberzellkarzinomen aufgewogen (Kari et al., 1992).

Diese Studienergebnisse sind jedoch nicht direkt auf die Einnahme von Bärentraubenblätter-Trockenextrakt übertragbar. In den tierexperimentellen Studien wurden über zwei Jahre hinweg hohe Dosen reinen Hydrochinons gegeben, die deutlich über der täglich im Urin freigesetzten Menge freien Hydrochinons liegt, wenn die Behandlung mit ARCTUVAN® Bärentraubenblätter Filmtabletten gemäß den Vorgaben der Fach- bzw. Gebrauchsinformation erfolgt. 0,1 % der applizierten Dosis an Hydrochinonderivaten berechnet als Arbutin wird in Form von freiem Hydrochinon ausgeschieden. Bei einer Tagesdosis von maximal 840 mg Arbutin entspricht dies lediglich 0,84 mg freiem Hydrochinon.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mikrokristalline Cellulose, Lactose-Monohydrat, Talkum, Poly(O-carboxymethyl)-stärke, Natriumsalz, hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat, Macrogol 3350, Titandioxid, Polyvinylalkohol, Eisen(II, III)-oxid, Eisen(III)-oxid.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Faltschachteln mit Blisterstreifen.

Eine Packung enthält 60 Filmtabletten.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Klinge Pharma GmbH
Arzbacher Straße 78
56130 Bad Ems
Tel.: +49 (0)2603 9604-0

8. ZULASSUNGSNUMMER

6012405.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

11.03.2003

10. STAND DER INFORMATION

08/2015

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Apothekenpflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt