

Harnwegsinfekt?\*

# Canephron® Uno

mit der 4-fach Wirkung

Nur 3 x 1 Dragee täglich\*\*



- ☐ schmerzlindernd<sup>1,2</sup>
- ☐ krampflösend<sup>1,3</sup>
- ☐ bakterienausspülend<sup>4</sup>
- ☐ entzündungshemmend<sup>1,2</sup>



Wissenschaftliche Kurzübersicht  
zur Wirksamkeit und Verträglichkeit

Hochwertige,  
klinische Studiendaten  
(siehe Seite 4–5)

\* Canephron® ist ein traditionelles pflanzliches Arzneimittel zur unterstützenden Behandlung und zur Ergänzung spezifischer Maßnahmen bei leichten Beschwerden (wie häufigem Wasserlassen, Brennen beim Wasserlassen und verstärktem Harndrang) im Rahmen entzündlicher Erkrankungen der Harnwege.

\*\* im Vergleich zu 3 x 2 Dragees täglich bei der Behandlung mit Canephron® N Dragees. Die eingenommene Wirkstoffmenge pro Tag von Canephron® N Dragees und Canephron® Uno ist äquivalent.

<sup>1</sup> Gemeint sind leichte Beschwerden wie Brennen beim Wasserlassen, Schmerzen und Krämpfe im Unterleib wie sie typischerweise im Rahmen entzündlicher Erkrankungen der Harnwege auftreten.

<sup>2</sup> Antiphlogistische Eigenschaften von Canephron® wurden in vitro und antiphlogistische und antiozeptive Eigenschaften in vivo nachgewiesen.

<sup>3</sup> Spasmolytische Eigenschaften von Canephron® wurden ex vivo an Blasenstreifen des Menschen belegt.

<sup>4</sup> Antiadhäsive Eigenschaften von Canephron® wurden in vitro nachgewiesen. Die bakterielle Adhäsion an das Urothel wird vermindert und die Ausspülung der Bakterien dadurch unterstützt.

## Wissenschaftliche Kurzübersicht zur Wirksamkeit und Verträglichkeit

### Inhalt

<b>Canephron® – die einzigartige pflanzliche Dreierkombination</b>	3
<b>Auf Augenhöhe: Canephron® misst sich mit Antibiotikum bei akuten, unkomplizierten Harnwegsinfekten</b>	4
<b>Pilotstudie: Canephron® bei rezidivierenden Harnwegsinfekten*</b>	6
<b>Verträglichkeit von Canephron®</b>	
Canephron® ist gut verträglich	8
Mikrobiomschonung unter Canephron®	9
<b>Canephron® mit der 4-fach Wirkung – Pharmakologische Wirkungen</b>	10
<b>Canephron® – höchste Ansprüche an die Qualität</b>	16
<b>Phytoneering – die Formel unseres Erfolgs</b>	18
<b>Wissenschaftliche Literatur zu Canephron®</b>	19

## Canephron® – die einzigartige pflanzliche Dreierkombination



**Canephron®**, die einzigartige pflanzliche Zusammensetzung mit den Wirkstoffen aus Rosmarinblättern (Rosmarini folium), Tausendgüldenkraut (Centaurii herba) und Liebstöckelwurzel (Levistici radix), ist für Patienten mit entzündlichen Krankheiten der ableitenden Harnwege\* durch sein breites pharmakologisches Wirkprofil besonders wertvoll.



Die in Canephron® enthaltene Pflanzenkombination zeichnet sich durch eine analgetische, spasmolytische, antiadhäsive und antiphlogistische Wirkung aus. Canephron® wird traditionell zur unterstützenden Behandlung von Harnwegserkrankungen, insbesondere bei akuten, unkomplizierten Harnwegsinfekten\* (HWI) und rezidivierenden Harnwegsinfekten\*, angewendet.

Zur Canephron®-Familie gehört Canephron® N, das in Dragee- und Tropfenform vorliegt. Die Dosierung beträgt 3 x 2 Dragees bzw. 3 x 5 ml Tropfen. Seit April 2018 erweitert Canephron® Uno das Canephron®-Portfolio. Es enthält die doppelte Wirkstoffmenge pro Tablette im Vergleich zu Canephron® N Dragees, was die Tagesdosierung auf 3 x 1 Dragee reduziert. Die eingenommene Wirkstoffmenge pro Tag von Canephron® N Dragees und Canephron® Uno ist damit äquivalent.

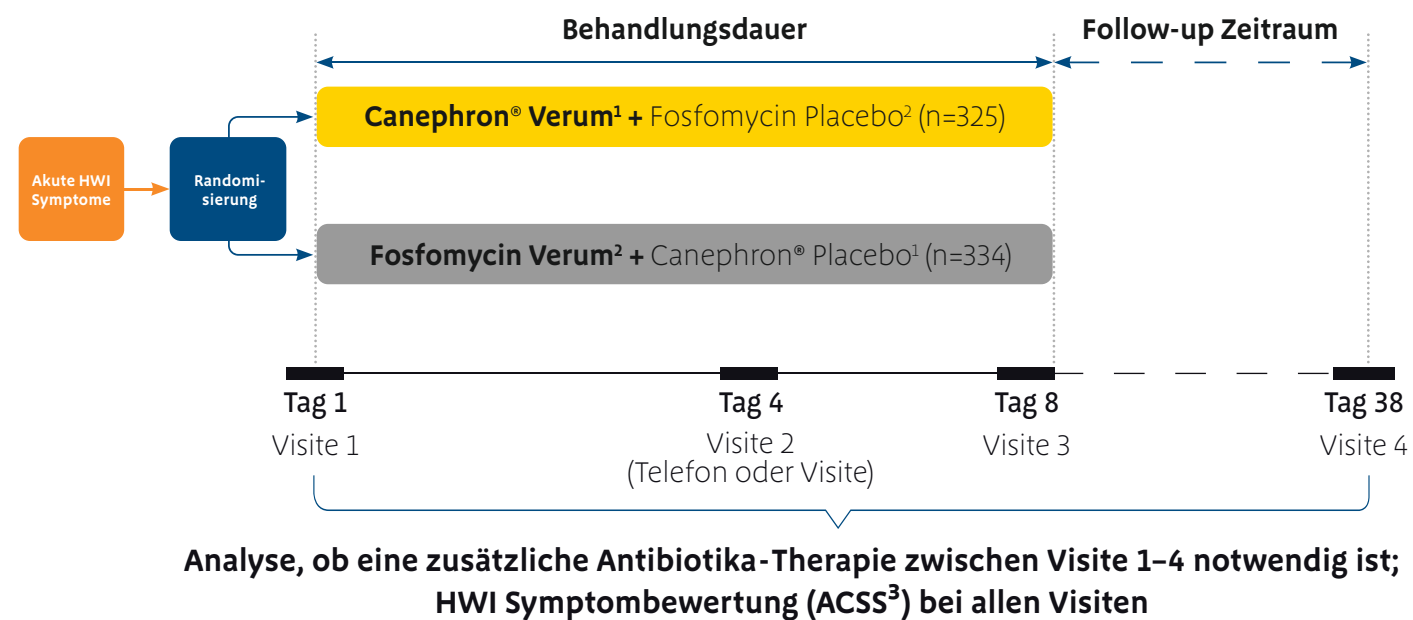
\*Canephron® ist ein traditionelles pflanzliches Arzneimittel zur unterstützenden Behandlung und zur Ergänzung spezifischer Maßnahmen bei leichten Beschwerden (wie häufigem Wasserlassen, Brennen beim Wasserlassen und verstärktem Harndrang) im Rahmen entzündlicher Erkrankungen der Harnwege.

## Auf Augenhöhe: Canephron®<sup>1</sup> misst sich mit Antibiotikum bei akuten, unkomplizierten Harnwegsinfekten

In einer 2018 veröffentlichten randomisierten, doppel-blinden, doppel-dummy, multizentrischen Phase-III-Nicht-Unterlegenheitsstudie wurde untersucht, ob sich die pflanzliche Therapie mit Canephron® bei der Behandlung eines akuten, unkomplizierten Harnwegsinfektes (akute, unkomplizierte Zystitis) mit der Standardtherapie Fosfomycin-Trometamol (3g) messen kann (Wagenlehner et al., 2018). 659 Frauen im Alter von 18 bis 70 Jahren mit typischen Symptomen eines neu diagnostizierten akuten, unkomplizierten Infektes der unteren Harnwege wurden eingeschlossen und randomisiert. Einschlusskriterium war dabei ein Summenscore von  $\geq 6$  für die 3 Hauptsymptome Dysurie, Pollakisurie und Urgency (Harndrang) auf einer vierstufigen Skala (0 = nicht vorhanden, 3 = stark vorhanden) zusammen mit einem positiven Leukozytenbefund im Urin.

Die Studienteilnehmer erhielten entweder

- 7 Tage Canephron® Verum plus eine Einmalgabe Fosfomycin als Placebo oder
- eine Einmalgabe Fosfomycin-Trometamol Verum plus 7 Tage Canephron® als Placebo.



Im Anschluss an die Therapiephase wurde 30 Tage nachbeobachtet. Primärer Endpunkt war die Nicht-Unterlegenheit von Canephron® im Vergleich zu Fosfomycin hinsichtlich des Bedarfs einer zusätzlichen Antibiotika-Therapie im Studienzeitraum von Tag 1-38. Eine Nicht-Unterlegenheit war laut Studienprotokoll gegeben, wenn das 95%-Konfidenzintervall der Erfolgsratendifferenz innerhalb der definierten Grenze von -15 % lag.

83,5 % der Patientinnen in der Canephron®-Gruppe und 89,8 % der Patientinnen in der Fosfomycin-Gruppe benötigten keine zusätzliche Antibiotika-Therapie. Die Differenz der Erfolgsraten betrug -6,3 %, das 95 %-Konfidenzintervall lag innerhalb der prädefinierten Nicht-Unterlegenheitsgrenze (untere Grenze des 95 %-Konfidenzintervalls: -11,99 %;  $p = 0,0014$ ). Damit war Canephron® dem Antibiotikum hinsichtlich des primären Endpunktes statistisch nicht unterlegen.

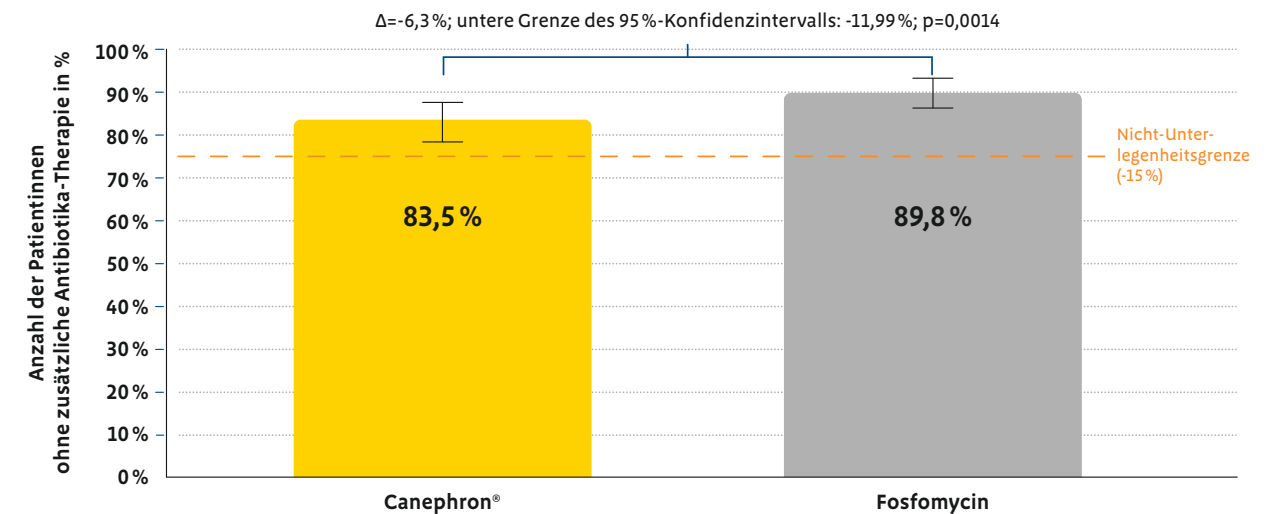


Abb. 1: Rate der Patientinnen, die im Zeitraum zwischen Tag 1- 38 keine zusätzliche antibiotische Therapie benötigt haben.

Der Symptommrückgang (gemessen als Summenscore der Domäne „typische Symptome“ des „Acute Cystitis Symptom Score“, ACSS) war in beiden Gruppen über den Studienzeitraum in etwa vergleichbar. An Tag 8 war der ACSS-Summenscore in beiden Gruppen von initial 10,2 bzw. 10,1 auf einen Wert von 2,1 gesunken und reduzierte sich bis Tag 38 weiter auf 0,8 bzw. 0,9 Punkte. Das Auftreten unerwünschter Ereignisse war in beiden Gruppen vergleichbar. Die Rate der gastrointestinalen unerwünschten Ereignisse wie Durchfall, Übelkeit oder Abdominalschmerzen war unter Canephron® geringer (4 %) als unter Fosfomycin (6,6 %).

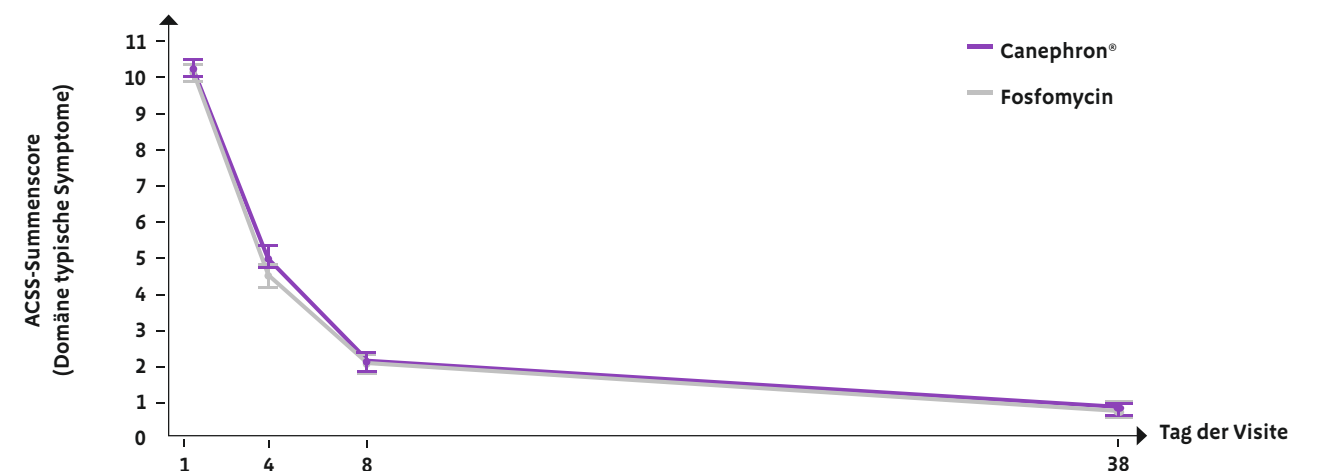


Abb. 2: Symptommrückgang in beiden Behandlungsarmen über den Studienzeitraum. Für den Canephron®-Behandlungsarm und den Fosfomycin-Behandlungsarm wurden vergleichbare Resultate erzielt.

**Fazit: Canephron® kann sich bei der Therapie des akuten, unkomplizierten Harnwegsinfektes (Zystitis) mit Fosfomycin messen und dazu beitragen, die ambulante Verordnung von Antibiotika deutlich zu reduzieren.** Dies hat eine wichtige Bedeutung im Rahmen der Antibiotic-Stewardship-Strategie zum rationalen Antibiotikaeinsatz. Des Weiteren konnten durch diese Studie frühere Ergebnisse zur Wirksamkeit von Canephron® bei akuten, unkomplizierten Harnwegsinfekten aus einer vorangegangenen Pilotstudie (Ivanov et al., 2015) eindrucksvoll bestätigt werden.

<sup>1</sup> Die Studie wurde mit Canephron® N Dragees durchgeführt. Die eingenommene Wirkstoffmenge pro Tag von Canephron® N Dragees und Canephron® Uno ist äquivalent.

<sup>2</sup> Einmalgabe 3 g

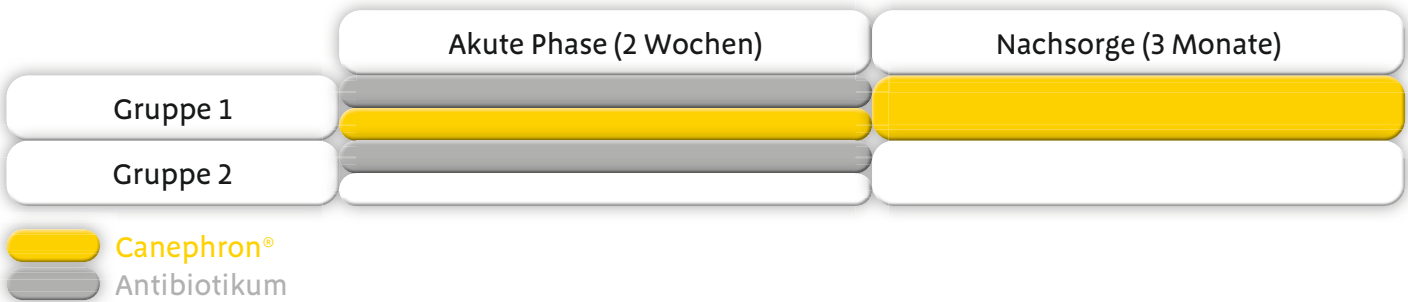
<sup>3</sup> ACSS = Acute Cystitis Symptom Score



## Pilotstudie: Canephron® bei rezidivierenden Harnwegsinfekten

In einer dreimonatigen, offenen, prospektiven, kontrollierten vergleichenden Pilotstudie wurden 149 Patienten mit Diabetes II bzw. metabolischem Syndrom, die an einer rezidivierenden Infektion der unteren oder oberen Harnwege litten, eingeschlossen. Patienten mit dieser Grunderkrankung leiden ca. 20–25 mal häufiger an einem Harnwegsinfekt als gesunde Patienten und sind daher auf Maßnahmen angewiesen, welche die Häufigkeit des rezidivierenden Harnwegsinfektes reduzieren.

Entsprechend der Indikation wurden im Folgenden nur Patienten mit Infekten der unteren Harnwege betrachtet. Randomisiert bekamen 34 der 80 Patienten schon während der Antibiotika-Therapie und anschließend drei Monate lang Canephron® als Nachsorge. Primärer Endpunkt war mindestens ein labormedizinisch bestätigtes Rezidiv im Verlauf der drei Monate nach erfolgreicher Behandlung der Akuttherapie.



**Design:** Canephron® als Therapieergänzung und Nachsorge zur Standardtherapie (Antibiotikum) bei rezidivierenden Harnwegsinfekten, offene, prospektive Studie

**Indikation:** Unterer Harnwegsinfekt bei Patienten mit metabolischem Syndrom/Diabetes Typ II

**Patienten:** n = 80 (Gruppe 1: n = 34, Gruppe 2: n = 46)

Canephron® als Therapieergänzung zur Antibiotika-Therapie führte in der Akut-Phase insgesamt zu einer schnelleren und umfassenderen Symptomreduktion des Infektes als die alleinige Antibiotikagabe. In der Gruppe von Patienten, die über das Ende der Antibiose hinaus über drei Monate weiter mit Canephron® behandelt wurden, ergab sich nach Ende der Behandlung in einer Relation von 5,9 % zu 21,7 % eine deutlich niedrigere Rate an wiederkehrenden Harnwegsinfekten. Die zusätzliche Therapie mit Canephron® führte dazu, dass in diesem Patientenkollektiv um 73 % weniger rezidivierende Harnwegsinfekte aufgetreten sind als im Vergleich zur Kontrollgruppe (Ivanov et al., 2004).

Die Erkenntnisse aus dieser Pilotstudie zur Behandlung wiederkehrender Infekte müssen durch weitere randomisierte, kontrollierte Doppelblindstudien bestätigt werden.





	Anzahl Patienten	Auftreten eines rezidivierenden HWI	Beschwerdefreiheit nach 3 Monaten
Antibiotika-Therapie akut, keine Therapieergänzung und Nachsorge	46 (100 %)	10 (21,7 %) 	36 (78,3 %) 
Antibiotika-Therapie akut plus Canephron® als Therapieergänzung und Nachsorge	34 (100 %)	2 (5,9 %) 	32 (94,1 %) 

Abb. 3: prozentuales Auftreten eines rezidivierenden HWI unter Antibiotikagabe alleine und unter Antibiotikagabe akut und begleitender therapeutischer und postakuter Gabe von Canephron® (Ivanov et al., 2004)

Canephron® ist als traditionelles pflanzliches Arzneimittel zur unterstützenden Behandlung und zur Ergänzung spezifischer Maßnahmen bei leichten Beschwerden (wie häufigem Wasserlassen, Brennen beim Wasserlassen und verstärktem Harndrang) im Rahmen entzündlicher Erkrankungen der Harnwege registriert (§ 39c AMG). Traditionelle pflanzliche Arzneimittel sind solche, deren medizinische Verwendung seit mindestens 30 Jahren nachgewiesen werden kann („Traditionsbeleg“). Die Anwendung eines solchen pflanzlichen Medikamentes der Erfahrungsmedizin kommt dem Wunsch vieler Patienten nach einer bewährten, natürlichen und gut verträglichen Therapie entgegen.

## Verträglichkeit von Canephron®

### Canephron® ist gut verträglich

In jahrzehntelanger Anwendung hat sich Canephron® nicht nur als wirksames, sondern auch als gut verträgliches Arzneimittel erwiesen.

#### Nebenwirkungen:

Unter der Einnahme von Canephron® (Dragees und Tropfen) können allergische Reaktionen und Magen-Darm-Beschwerden (Übelkeit, Erbrechen, Durchfall) auftreten. Die Häufigkeitsangaben der in Fach- und Gebrauchsinformation genannten Nebenwirkungen von Canephron® beruhen auf einer Auswertung unerwünschter Ereignisse, die im Rahmen von älteren Erfahrungsberichten mit Canephron® dokumentiert wurden. In diese Auswertung sind Daten von Patienten mit z.T. sehr schlechtem gesundheitlichen Allgemeinzustand und schwerer Harnwegssymptomatik eingeflossen. Gastrointestinale Probleme wie Magenbeschwerden, Übelkeit und Erbrechen traten bei 3,7% der behandelten Patienten auf. Dieser Wert liegt im unteren Bereich der Kategorie „häufig“.

In nach aktuellen GCP-Standards durchgeführten klinischen Prüfungen traten während 7-tägiger Anwendung von Canephron® bei 475 Patienten 12 unerwünschte Reaktionen auf. Die seit Markteinführung im Spontanmeldesystem von Bionorica erfassten gastrointestinalen Verdachtsfälle sind von moderater Intensität und bessern sich wieder nach dem Absetzen der Medikation.

In den vergangenen 26 Jahren wurden mehr als 1,3 Milliarden Tagesdosen Canephron® verkauft; während dieser Zeit wurden Verdachtsfälle unerwünschter gastrointestinaler Beschwerden im unteren dreistelligen Bereich berichtet. Damit zeigt sich auch in der Praxis die sehr gute Verträglichkeit von Canephron®.

#### Gegenanzeigen und Warnhinweise:

Gegenanzeigen bestehen für Patienten mit Magengeschwüren, bei Ödemen infolge eingeschränkter Herz- oder Nierenfunktion und/oder wenn eine reduzierte Flüssigkeitsaufnahme empfohlen wurde. Ebenso darf Canephron® nicht angewendet werden, wenn eine Überempfindlichkeit gegenüber Tausendgüldenkraut, Rosmarinblättern, Liebstöckelwurzel, gegen andere Apiaceen (Umbelliferen wie z. B. Anis, Fenchel), gegen Anethol (Bestandteil ätherischer Öle von z. B. Anis, Fenchel) oder einen der sonstigen Bestandteile des Arzneimittels besteht.

Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz, Glucose-Galactose-Malabsorption oder Saccharase-Isomaltase-Mangel, Galactose-Intoleranz oder Lactase-Mangel sollten Canephron® Uno/Canephron® N Dragees nicht einnehmen. Während der Stillzeit soll Canephron® Uno/Canephron® N nicht angewendet werden. Eine Anwendung von Canephron® Uno/Canephron® N Dragees während der Schwangerschaft kann nur in Betracht gezogen werden, wenn dies vom Arzt als notwendig erachtet wird. Canephron® N Tropfen enthalten 19 Vol.-% Alkohol. Mit der für Erwachsene empfohlenen Einzeldosis von 5 ml werden bis zu 0,75 g Alkohol zugeführt. Ein gesundheitliches Risiko besteht u. a. bei Leberkranken, Alkoholkranken, Epileptikern, Patienten mit organischen Erkrankungen des Gehirns, Schwangeren, Stillenden und bei Kindern. Die Wirkung anderer Arzneimittel kann beeinträchtigt oder verstärkt werden. Eine Anwendung von Canephron® N Tropfen während der Schwangerschaft sollte vermieden werden.

#### Wechselwirkungen:

Es sind keine Wechselwirkungen zwischen Canephron® und anderen Arzneimitteln bekannt.

## Mikrobiomschonung unter Canephron®

Ein Vorteil der symptomatischen Therapie mit Canephron® ist die Mikrobiomschonung im Vergleich zur antibiotischen Therapie. Viele Nebenwirkungen von Antibiotika entstehen durch Verschiebungen der körpereigenen bakteriellen Besiedlung, z.B. Magen-Darm-Beschwerden, Allergien oder Pilzkrankungen im Vaginalbereich. Detaillierte Erkenntnisse darüber wurden erst mithilfe moderner DNA-Sequenzierungsverfahren möglich, da sich viele Bakterienstämme mit herkömmlichen Kultivierungsverfahren überhaupt nicht nachweisen lassen.

Aktuelle Daten zeigen die Antibiotika-bedingte intestinale Fehlbesiedlung in einem experimentellen Modell. Dabei wurde das intestinale Mikrobiom von Mäusen untersucht, die entweder eine Einmaldosis Fosfomycin, sieben Tage lang Nitrofurantoin, Wasser als substanzfreies Vehikel oder unterschiedlich hohe Dosierungen von BNO 2103, die in Canephron® N Dragees und Canephron® Uno enthaltene pflanzliche Dreierkombination aus Rosmarinblättern, Tausendgüldenkraut und Liebstöckelwurzel, erhalten hatten.

Während die Therapie mit Fosfomycin oder Nitrofurantoin mit massiven Mikrobiomverschiebungen einherging, blieb das intestinale Mikrobiom bei BNO 2103 Gabe weitgehend unbeeinflusst, selbst bei etwa 10-facher humaner Äquivalenzdosis. Die Stuhlprobe der mit Nitrofurantoin behandelten Mäuse lag dagegen deutlich außerhalb des Normbereichs. Noch ausgeprägter stellte sich dieser Unterschied bei den Mäusen dar, welche die Single-Shot-Therapie mit Fosfomycin erhalten hatten. Manche Bakterienfamilien waren hier sogar vollkommen verschwunden (Naber K.G., et al., 2017). Diese Erkenntnisse stehen in Einklang mit der sehr guten Verträglichkeit von Canephron®.

### Mikrobiomschonung unter Canephron®

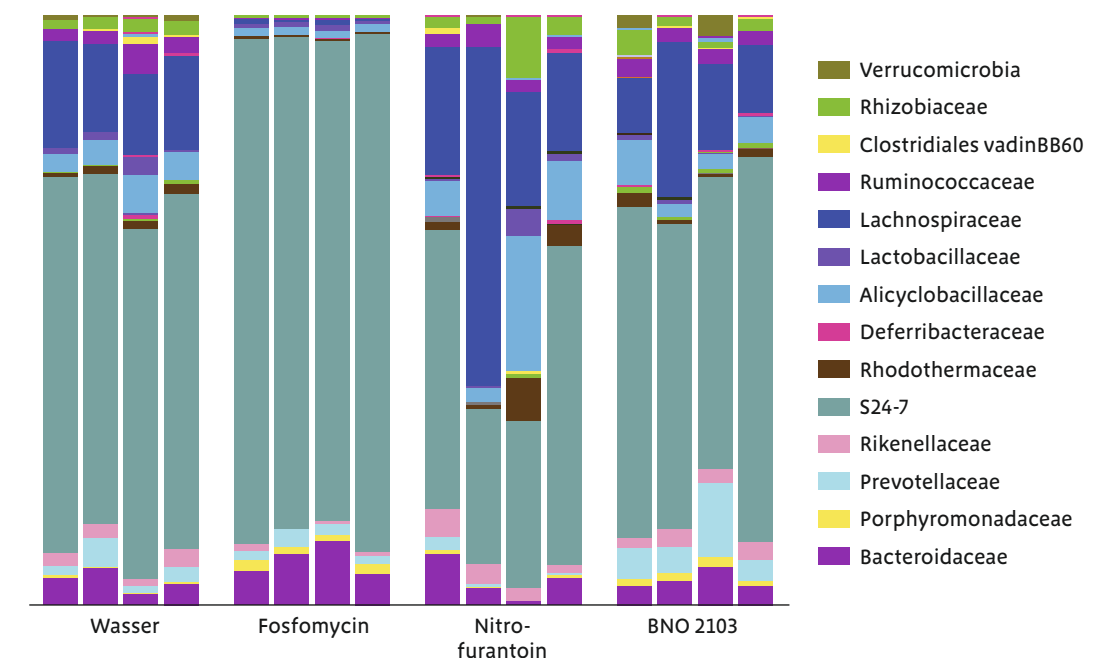
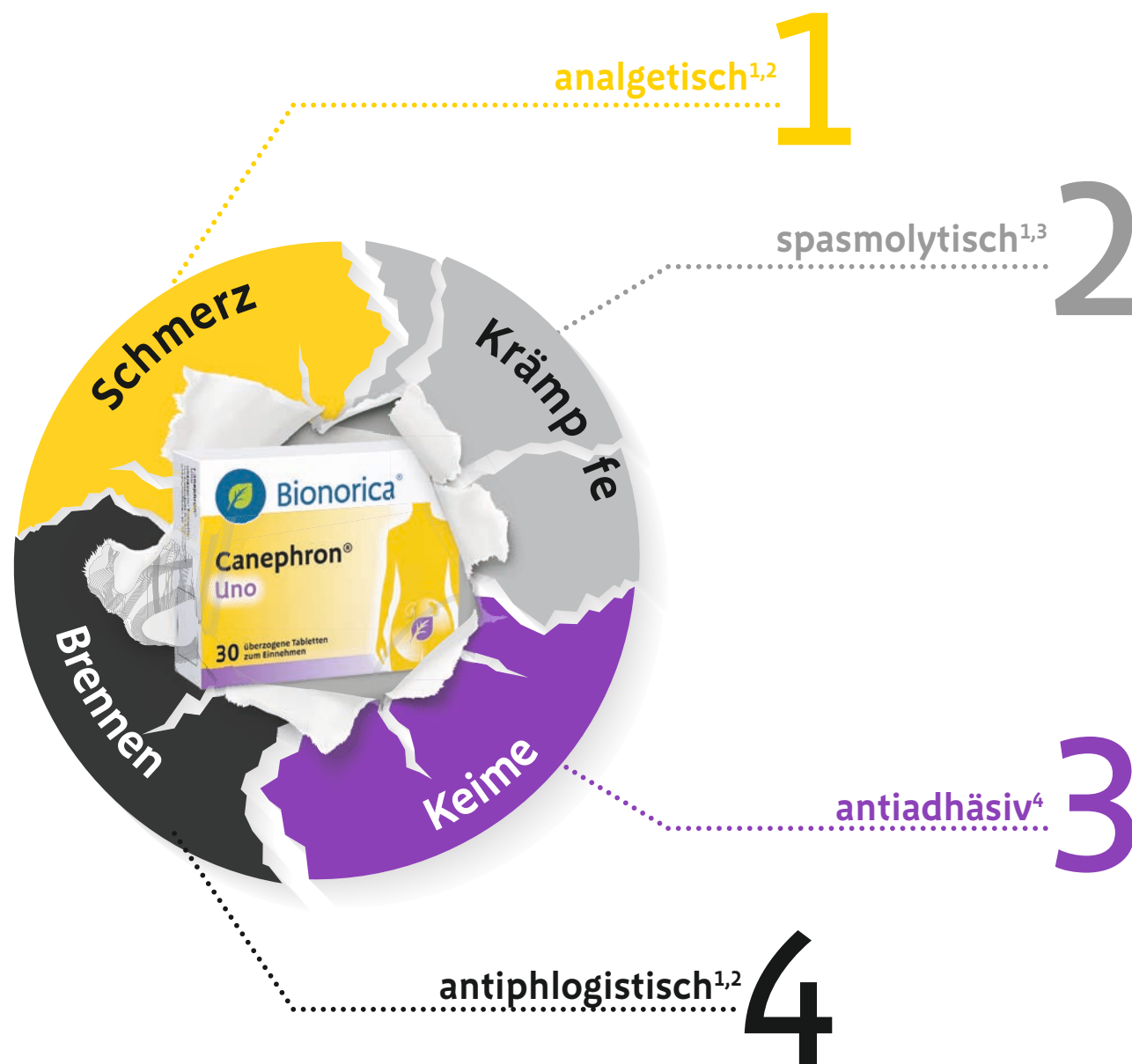


Abb. 4: Mikrobiomschonung bei Canephron® – im Vergleich zu Fosfomycin- und Nitrofurantoin-Therapie (Naber K.G., et al., 2017)

## Canephron® mit der 4-fach Wirkung – Pharmakologische Wirkungen

Für die in Canephron® Uno und Canephron® N Dragees enthaltene pflanzliche Dreierkombination BNO 2103 liegen verschiedene pharmakologische *in vitro*- und *in vivo*-Untersuchungen vor, welche die unterschiedlichen aus der Literatur bekannten pharmakologischen Eigenschaften der Arzneipflanzen bestätigen. Bei einem akuten Harnwegsinfekt profitieren die Patienten vor allem von einer raschen Reduktion der Symptomatik durch analgetische, spasmolytische und antiphlogistische Effekte.

Die pharmakologischen Eigenschaften zusammengefasst ergeben die 4-fach Wirkung von Canephron®:



<sup>1</sup> Gemeint sind leichte Beschwerden wie Brennen beim Wasserlassen, Schmerzen und Krämpfe im Unterleib wie sie typischerweise im Rahmen entzündlicher Erkrankungen der Harnwege auftreten.

<sup>2</sup> Antiphlogistische Eigenschaften von Canephron® wurden *in vitro* und antiphlogistische und antinozizeptive Eigenschaften *in vivo* nachgewiesen.

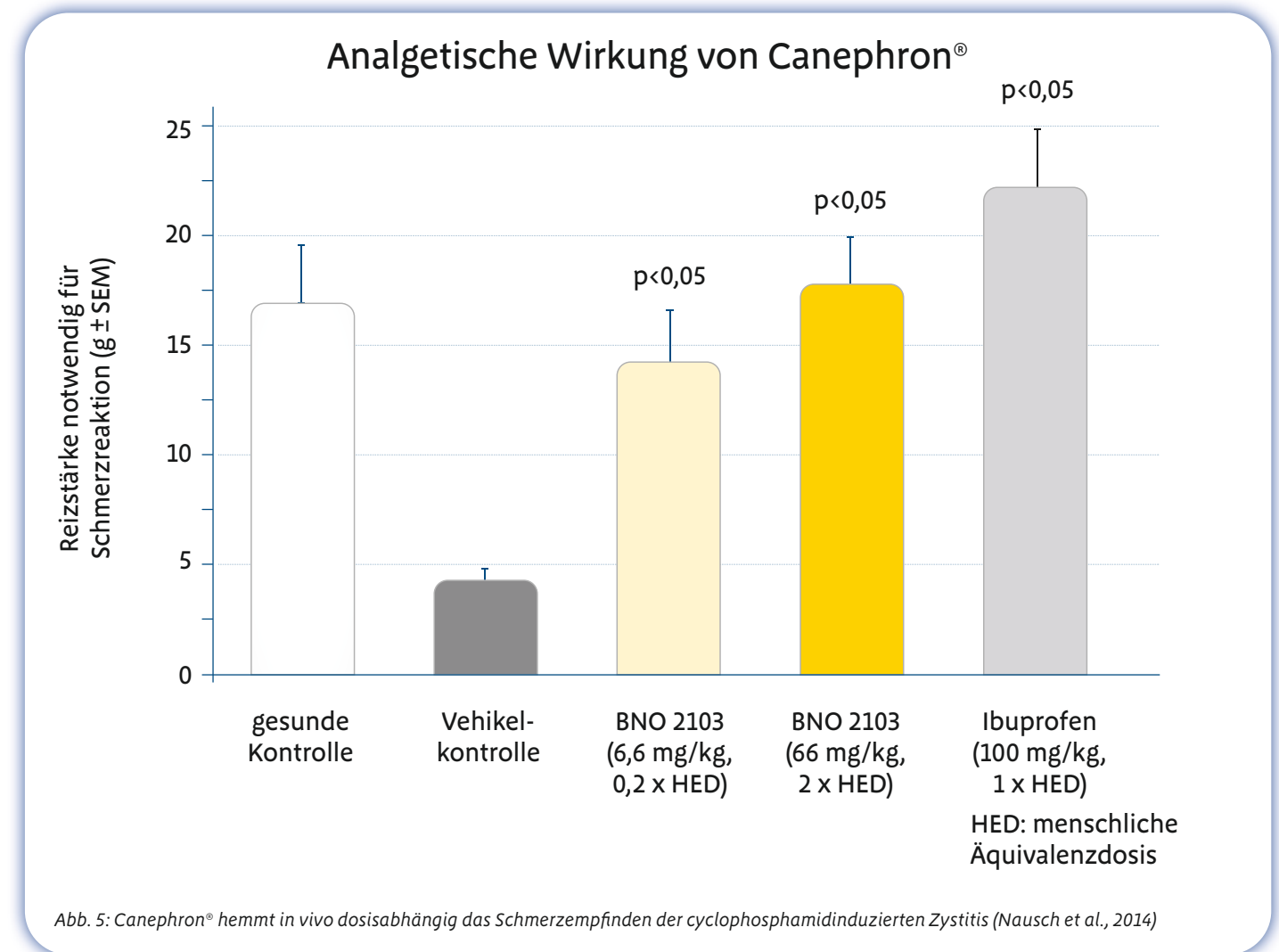
<sup>3</sup> Spasmolytische Eigenschaften von Canephron® wurden *ex vivo* an Blasenstreifen des Menschen belegt.

<sup>4</sup> Antiadhäsive Eigenschaften von Canephron® wurden *in vitro* nachgewiesen. Die bakterielle Adhäsion an das Urothel wird vermindert und die Ausspülung der Bakterien dadurch unterstützt.

## 1- analgetisch

Die analgetische Wirkung wurde in einer *in vivo*-Untersuchung an der Ratte mit einer sogenannten Zytostatika-induzierten Zystitis gezeigt. Die Schmerzempfindlichkeit wurde bei den behandelten Tieren und Kontrolltieren im Bereich des Unterbauchs der Ratten durch sogenannte von-Frey-Filamente (Nylonhaare unterschiedlicher Dicke mit einer definierten Kopfstärke) getestet. Durch Berührung des Unterbauchs des Tieres mit den Filamenten wurde der Schwellenwert der Kraft bestimmt, die aufgebracht werden muss, um eine Schmerzreaktion, i.d.R. ein Einziehen des Bauches, auszulösen.

Tiere mit Zystitis zeigten typischerweise im Vergleich zu Kontrolltieren eine ausgeprägte Allodynie (herabgesetzte Schmerzschwelle) und Hyperalgesie (gesteigertes Schmerzempfinden). Bei Tieren, denen vor Auslösung der Zystitis BNO 2103 appliziert wurde, konnte im Vergleich zu Tieren, die als Negativkontrolle nur Wasser erhalten hatten, die Allodynie und Hyperalgesie schon durch sehr geringe Dosen aufgehoben werden (Abb. 5). Dies deutet auf eine ausgeprägte schmerzlinierende Komponente von BNO 2103 im Tierversuch hin, die bereits mit niedrigen Dosen erreicht wird (Nausch et al., 2014).



## 2- spasmolytisch

*Ex vivo* wurden **spasmolytische Eigenschaften** an Blasenstreifen des Menschen und der Ratte gezeigt (Brenneis et al., 2012). Im Rahmen dieser *ex vivo*-Untersuchung wurde an isolierten humanen Blasenmuskelstreifen durch Kaliumchlorid eine Referenzkontraktion ausgelöst und anschließend gemessen, ob die Zugabe der Prüfsubstanz die Referenzkontraktion auflösen kann. Es zeigte sich, dass BNO 2103 die induzierten Krämpfe dosisabhängig und signifikant löst (Abb. 6). Die spasmolytische Wirkung beruht dabei hauptsächlich auf der Wirkung von Rosmarinblättern und Liebstöckelwurzel.

### Spasmolytische Wirkung von Canephron®

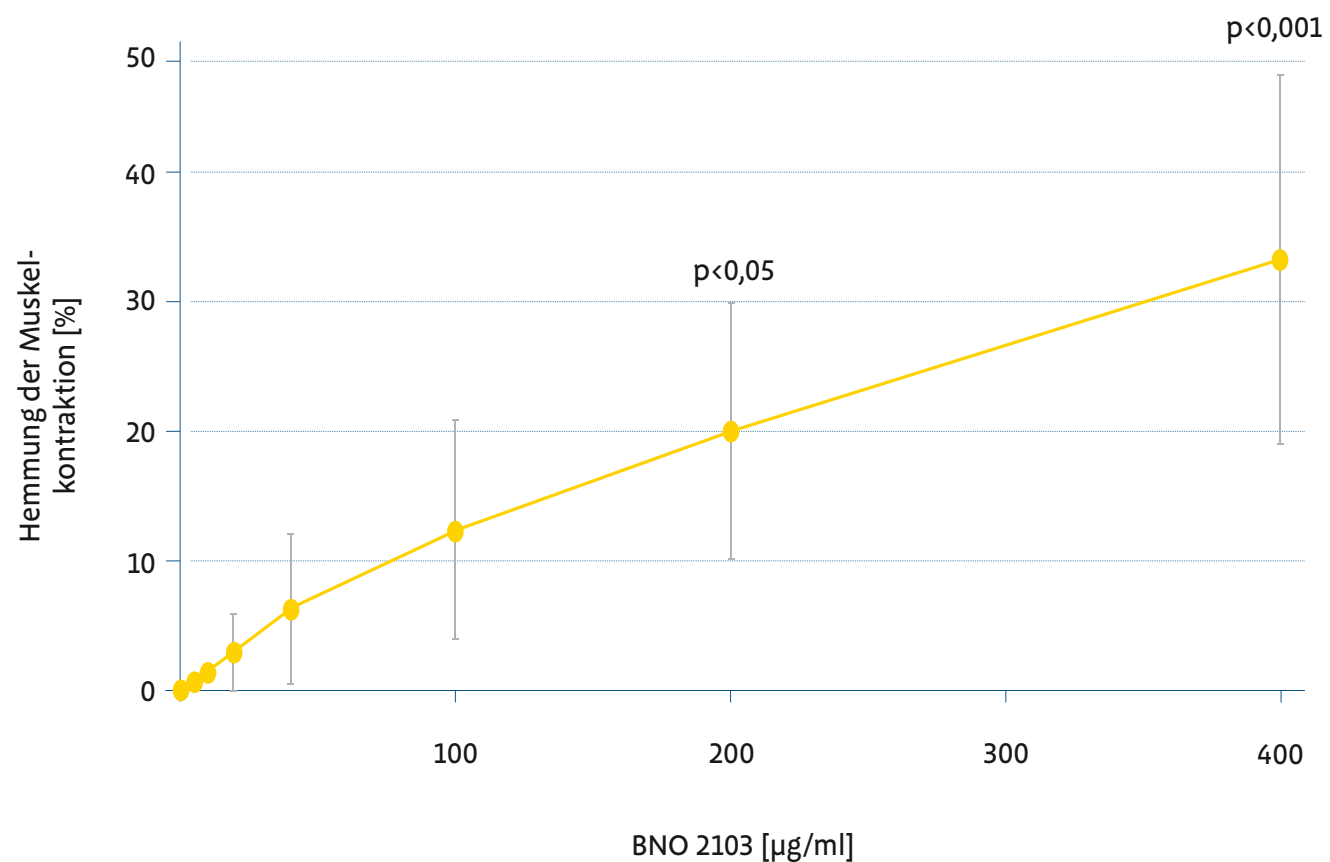


Abb. 6: Canephron® löst dosisabhängig die induzierten Krämpfe der Blasenmuskulatur (Brenneis et al., 2012)

## 3- antiadhäsiv

Darüber hinaus weisen aktuelle *in vitro*-Untersuchungen erstmals darauf hin, dass BNO 2103 uropathogene Bakterien daran hindern kann, sich am Urothel anzuheften (Künstle et al., 2013): Escherichia coli wurden zunächst mit BNO 2103 oder Vehikel inkubiert und anschließend auf Kulturen humaner Blasenzellen aufgetragen. Es zeigte sich, dass die Prüfsubstanz die Anzahl der adhärenierten Bakterien deutlich senken konnte. Die **antiadhäsive Aktivität** war dosisabhängig und die Inhibition betrug im Vergleich zu Vehikel bis zu 61 % (Abb. 7).

Dank seiner hemmenden Aktivität auf das Bakterienwachstum und der antiadhäsiven Eigenschaften kann BNO 2103 dazu beitragen, das Auftreten von rezidivierenden Harnwegsinfekten zu senken.

### Antiadhäsive Wirkung von Canephron®

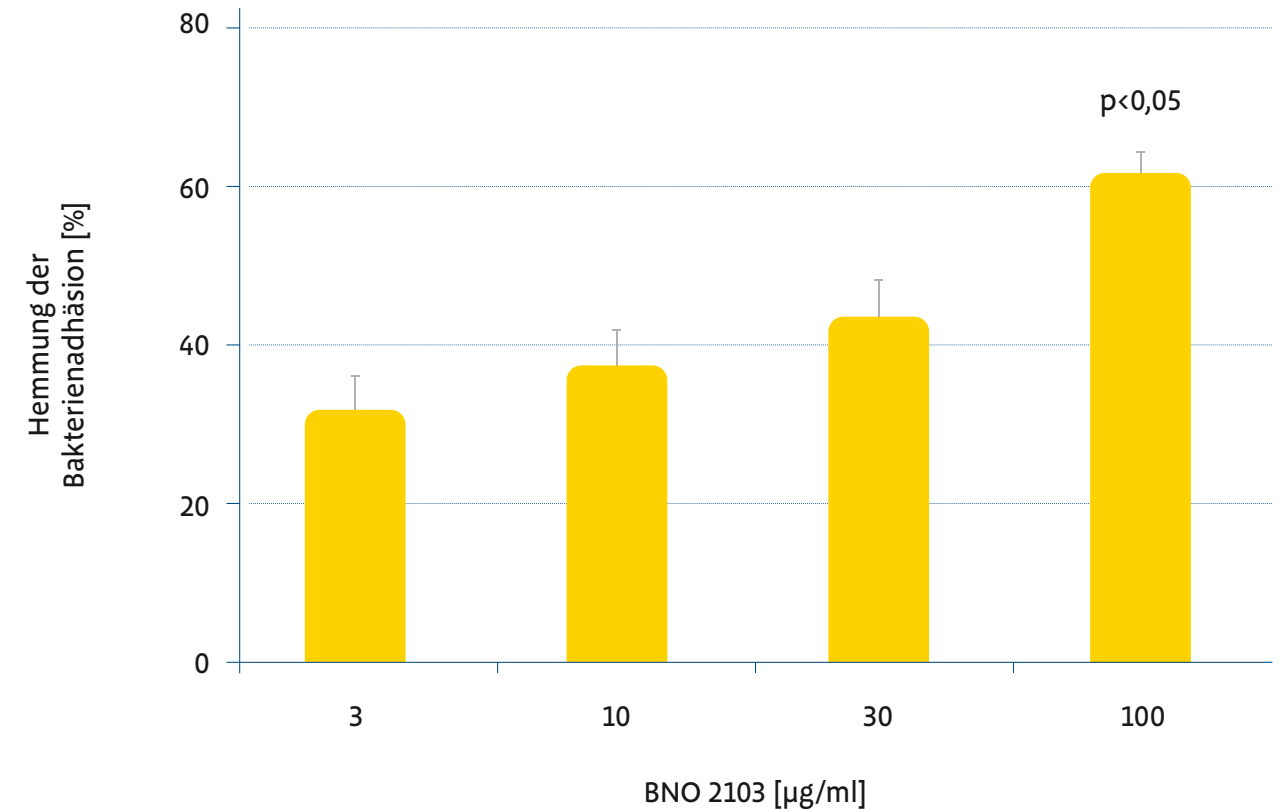


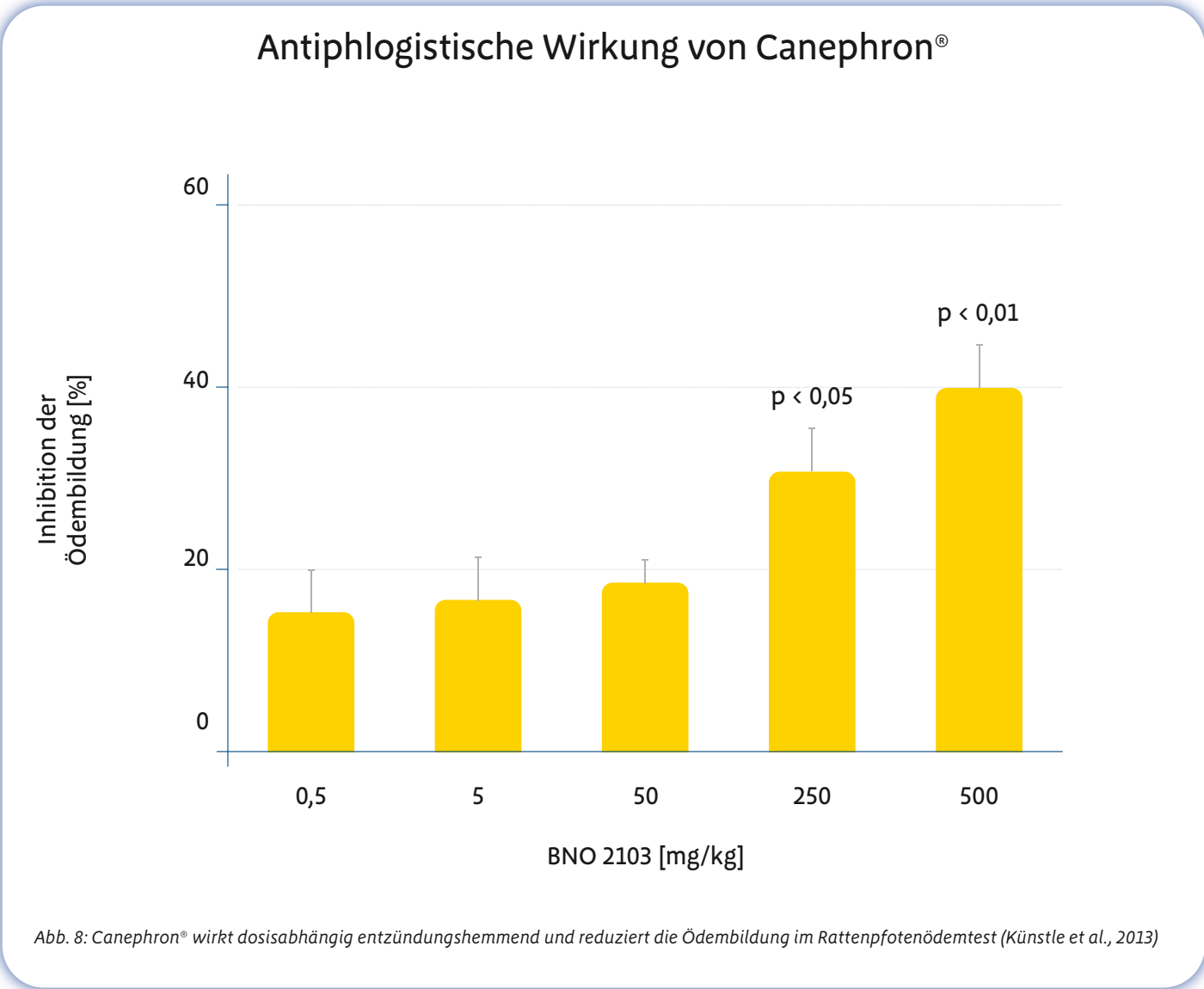
Abb. 7: Canephron® hemmt dosisabhängig die Bakterienadhäsion und hindert Bakterien an der Anheftung am Urothel (Künstle et al., 2013)



### 4- antiphlogistisch

**Antiphlogistische Effekte** von BNO 2103 konnten ebenfalls in jüngsten Untersuchungen nachgewiesen werden: *In vitro* konnte eine Hemmung der Bildung von proinflammatorischen Prostaglandin E<sub>2</sub> und Leukotrienen beobachtet werden. Weiterhin konnte BNO 2103 an immunkompetenten Makrophagen die Freisetzung des proinflammatorischen Interleukin 1-beta inhibieren. Zusätzlich wurde eine Hemmung der proinflammatorischen Prostaglandin E<sub>2</sub> Bildung in stimulierten Immunzellen gezeigt. In anschließenden Untersuchungen wurde eine Inhibition der mikrosomalen Prostaglandin E<sub>2</sub>-Synthase, also des für die Produktion von entzündungsförderndem Prostaglandin E<sub>2</sub> verantwortlichen Enzyms, belegt (Nausch et al., 2016).

Die antiphlogistischen Effekte von BNO 2103 konnten auch *in vivo* im Rattenpfotenödemtest bestätigt werden: Bei diesem Standardmodell für die antientzündliche Wirkung von Arzneistoffen wird durch eine Injektion von Carrageenin in die Rattenpfote ein entzündliches Ödem ausgelöst. Durch eine vorherige Gabe von BNO 2103 konnte die Ödembildung dosisabhängig und im Vergleich zu Kontrolltieren signifikant gehemmt werden (Künstle et al., 2013, Abb. 8).



Die einzigartige pflanzliche Dreierkombination und die daraus resultierende **4-fach Wirkung** machen Canephron® besonders wertvoll zur Therapie akuter, unkomplizierter und rezidivierender Harnwegsinfekte\*. Die analgetische Wirkung lindert den Schmerz beim Wasserlassen. Durch die spasmolytische Wirkung entspannt sich die Blase, das Druckgefühl und die Krämpfe lassen nach. Durch die antiadhäsiven Effekte wird die Bakterienanheftung gehemmt, die Bakterien können dadurch leichter ausgespült werden. Die antiphlogistische Wirkung trägt dazu bei, dass das Brennen beim Entleeren der Blase gelindert wird.

Die Wirkungen der in Canephron® enthaltenen pflanzlichen Dreierkombination BNO 2103 in der Übersicht:

Pharmakologische Wirkung	Canephron® 	Kundennutzen
Analgetisch		Schmerz beim Wasserlassen wird gelindert <sup>1,2</sup>
Spasmolytisch		Krämpfe im Unterleib lassen nach <sup>1,3</sup>
Antiadhäsiv		Bakterienanheftung wird gehemmt und Keime werden leichter ausgespült <sup>4</sup>
Antiphlogistisch		Brennen beim Wasserlassen wird gelindert <sup>1,2</sup>

\*Canephron® ist ein traditionelles pflanzliches Arzneimittel zur unterstützenden Behandlung und zur Ergänzung spezifischer Maßnahmen bei leichten Beschwerden (wie häufigem Wasserlassen, Brennen beim Wasserlassen und verstärktem Harndrang) im Rahmen entzündlicher Erkrankungen der Harnwege.  
<sup>1</sup> Gemeint sind leichte Beschwerden wie Brennen beim Wasserlassen, Schmerzen und Krämpfe im Unterleib wie sie typischerweise im Rahmen entzündlicher Erkrankungen der Harnwege auftreten.  
<sup>2</sup> Antiphlogistische Eigenschaften von Canephron® wurden *in vitro* und antiphlogistische und antinozizeptive Eigenschaften *in vivo* nachgewiesen.  
<sup>3</sup> Spasmolytische Eigenschaften von Canephron® wurden *ex vivo* an Blasenstreifen des Menschen belegt.  
<sup>4</sup> Antiadhäsive Eigenschaften von Canephron® wurden *in vitro* nachgewiesen. Die bakterielle Adhäsion an das Urothel wird vermindert und die Ausspülung der Bakterien dadurch unterstützt.



## Canephron® – höchste Ansprüche an die Qualität

Die Herstellung unserer Arzneimittel folgt höchsten Qualitätsstandards. Von entscheidender Bedeutung für die Qualität einer arzneilichen Zubereitung ist die Qualität des Ausgangsmaterials. Es existiert bei Handelsware eine hohe Schwankungsbreite, z. B. des Inhaltsstoffmusters, aber auch der mikrobiellen Belastung. Besser ist daher Ausgangsmaterial, dessen Anbau unter definierten und kontrollierten Bedingungen erfolgt ist. Nachfolgend möchten wir einige Einblicke in die Inkulturnahme und den kontrollierten Anbau der in Canephron® enthaltenen Pflanzen geben.

### Liebstöckelwurzel (Levistici radix)

Die in Canephron® verwendete Liebstöckelwurzel stammt aus Anbau. Hauptanbaugebiete sind Frankreich, Deutschland und Polen.

Je nach Anbaubedingungen kann es zu großen Schwankungen im ätherischen Öl-Gehalt kommen. Bei der Gewinnung der Wurzeldroge liegt daher das Hauptaugenmerk darauf, einen hohen Gehalt an ätherischem Öl zu erzielen. Mehrjährige Praxisversuche zeigen, dass durch eine schonende Trocknung der Wurzel und den richtigen Erntezeitpunkt der maximale ätherische Öl-Gehalt in der Pflanze erhalten werden kann. Die Auswahl geeigneten Saatgutes beeinflusst ebenso die Pflanzenqualität. Durch die Beachtung und Steuerung dieser Faktoren konnte die Qualität in den letzten Jahren stetig verbessert werden.

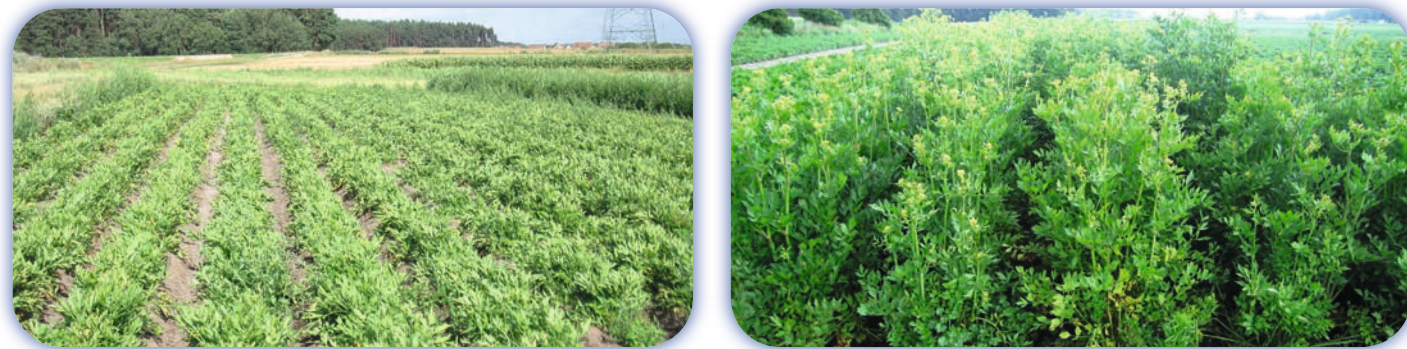


Abb. 10: Eindrücke vom Levisticum Anbau – links: kurz nach der Pflanzung und rechts: in Blüte

### Rosmarinblätter (Rosmarini folium)

Die Rosmarinblätter für Canephron® stammen ebenfalls aus Anbau. Da es sich bei Rosmarin um eine mediterrane Pflanzenart handelt, baut Bionorica Rosmarin schwerpunktmäßig auf Mallorca an, wo es natürlich vorkommt und perfekt an die klimatischen Bedingungen angepasst ist. Dort wurde auch eine autochthone Sorte selektiert, die den im Arzneibuch geforderten Mindestgehalt an ätherischem Öl um das Drei- bis Vierfache überschreitet. Das ist neben der Genetik auch dem Standort zu verdanken. Die hohe Anzahl an Sonnenstunden und der geringe Niederschlag auf Mallorca wirken sich ebenfalls positiv auf die Qualität von Rosmarin aus. Die Vermehrung über Stecklinge erfolgt ebenfalls vor Ort, um die Genetik zu erhalten und gleichbleibend hohe Qualität zu gewährleisten.



Abb. 11: Stecklingsvermehrung Rosmarin auf Mallorca

### Tausendgüldenkraut (Centaurei herba)

Tausendgüldenkraut wird hauptsächlich über kontrollierte Wildsammlung aus den Ländern Marokko und Albanien nachhaltig beschafft. Tausendgüldenkraut anzubauen ist eine echte Herausforderung. Die zarte Pflanze wächst sehr langsam und hat deshalb eine geringe Konkurrenzfähigkeit gegenüber Unkraut. In Zusammenarbeit mit einem innovativen Züchtungsunternehmen und engagierten Landwirten konnte aber bereits in Deutschland erfolgreich angebaut werden. Die Anbauflächen werden in den nächsten Jahren erweitert.



Abb. 12: Anbau von Centaureum erythraea. Der Anbau erfolgt nach den Richtlinien der GACP (Good Agricultural and Collecting Practice).



## Phytoneering – die Formel unseres Erfolgs!

Seit über 80 Jahren steht der Name Bionorica für hohe Qualität und ständige Weiterentwicklung pflanzlicher Arzneimittel. Die Behandlung von Kranken mit Produkten aus der Natur, ganz überwiegend mit Arzneipflanzen, ist Jahrhunderte alt und prägendes Fundament der Erfahrungsmedizin. Diese Tradition haben wir genutzt und auf eine moderne und rationale, d. h. naturwissenschaftlich-medizinisch begründete Basis gestellt: In den vergangenen Jahrzehnten haben wir intensiv daran gearbeitet, die Wirkpotentiale der pflanzlichen Inhaltsstoffe mit modernen Methoden zu untersuchen und zu belegen. Heute zählt Bionorica in den Bereichen Forschung, Entwicklung, Herstellung und Vermarktung von Phytopharmaka zu den führenden Unternehmen weltweit.

Unsere Identität, unser Alleinstellungsmerkmal ist das Phytoneering-Prinzip. Phytoneering steht für die Entschlüsselung des großen Wirkstoffpotentials von Pflanzen (phytos) mit dem Einsatz von modernster Forschung und innovativen Technologien (engineering) zur Herstellung wirksamer und gut verträglicher pflanzlicher Arzneimittel.

Mit Canephron® bieten wir Ihnen ein millionenfach bewährtes traditionelles pflanzliches Arzneimittel. Wir sind überzeugt, dass darin die Zufriedenheit von Ärztinnen und Ärzten, Apothekerinnen und Apothekern und nicht zuletzt der Verwender selbst zum Ausdruck kommt. Auf internationaler Ebene ist Canephron® das zweitstärkste Produkt von Bionorica. Canephron® wird aktuell in 25 Ländern vertrieben. In fast allen Ländern ist Canephron® dabei der Marktführer im definierten Markt. Der größte Anteil an diesem Umsatz entfällt auf die Länder Russland und Ukraine.

Das langjährig bewährte Präparat Canephron® erlebte aber auch in Deutschland in den letzten Jahren eine regelrechte Renaissance bei Ärzten, Apothekern und Verbrauchern, die sich in einem außerordentlichen Wachstum unter den pflanzlichen Urologika widerspiegelt. Im Mai 2014 übernahm Canephron® dabei erstmals die Marktführerschaft<sup>1</sup>, ein Erfolg, der vor allem von steigenden Verordnungen und Empfehlungen getrieben wird. Dies spiegelt nicht nur das Vertrauen der Ärzte, Apotheker, PTAs und Endverbraucher wider, sondern darüber hinaus die millionenfache positive Praxiserfahrung mit Canephron® bei entzündlichen Erkrankungen der Harnwege.

<sup>1</sup>Insight Health, Marktanteil Apothekenabverkauf Mai 2014, G04X o. Prostata-Präparate

## Wissenschaftliche Literatur zu Canephron®

**Brenneis C. et al. (2012).** "Spasmolytic activity of Canephron® on the contractility of isolated urinary bladder", 13th International Congress of Ethnopharmacology, Graz, Austria, congress poster.

**Ivanov D. et al. (2004).** Therapeutic effects of Canephron® in treatment of urinary tract infections in diabetes II type patients with metabolic syndrome, Zdorov'ya Ukrainy (Health of Ukraine), 21 (106).

**Ivanov D et al. (2015).** An open label, non-controlled, multicentre, interventional trial to investigate the safety and efficacy of Canephron® in the management of uncomplicated urinary tract infections (uUTIs). Clinical Phytoscience, 1:7.

**Künstle et al. (2013).** "Efficacy of Canephron® against bacterial adhesion, inflammation and bladder hyperactivity". European Association of Urology (EAU) Congress, Milan, Italy, Poster 671.

**Künstle G. et al. (2013).** Antiinflammatory effects of Canephron® N and effectiveness in a model of interstitial cystitis. Poster. 65. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Urologie (DGU), Dresden, Germany. Poster P 6.5.

**Naber, KG et al. (2017).** How the microbiome is influenced by the therapy of urological diseases: standard versus alternative approaches. Clinical Phytoscience 3:8.

**Nausch B. et al. (2014).** Canephron® reduced nociception in experimental cystitis and inhibited the pain-related targets NK1 receptor and ASIC1a. Phytotherapy congress. 18th-21th July 2014, Winterthur, Suisse. Congress poster PH18. [http://phytotherapie2014.smgp.ch/poster/PH18\\_small.pdf](http://phytotherapie2014.smgp.ch/poster/PH18_small.pdf).

**Nausch et al. (2016).** Canephron® N reduces pain in experimental cystitis and prostatitis putatively by inhibition of PGE2 production. European Association of Urology (EAU) Congress, Munich, Germany. Poster 262.

**Wagenlehner et al. (2018).** Non-antibiotic herbal therapy (BNO 1045) versus antibiotic therapy (fosfomycin trometamol) for the treatment of acute lower uncomplicated urinary tract infections in women: A double-blind, parallel-group, randomized, multicentre, non-inferiority Phase III trial. Urol Int. 2018; 101(3):327-336. doi:10.1159/000493368. Epub 2018 Sep 19.



Bionorica®





Harnwegsinfekt?\*

Canephron®

mit der 4-fach Wirkung

- schmerzlindernd<sup>1,2</sup>
- krampflösend<sup>1,3</sup>
- bakterienausspülend<sup>4</sup>
- entzündungshemmend<sup>1,2</sup>



	Canephron® Uno	Canephron® N Dragees	Canephron® N Tropfen
Tagesdosierung	3 x 1 Dragee 	3 x 2 Dragees  	3 x 5 ml 
Alter	Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren		
Packungsgrößen	30 Stück   60 Stück   90 Stück	60 Stück N1   120 Stück N2   200 Stück N3	100 ml N1

Weitere Informationen unter: [www.canephron.de/fachkreise](http://www.canephron.de/fachkreise)

\* Canephron® ist ein traditionelles pflanzliches Arzneimittel zur unterstützenden Behandlung und zur Ergänzung spezifischer Maßnahmen bei leichten Beschwerden (wie häufigem Wasserlassen, Brennen beim Wasserlassen und verstärktem Harndrang) im Rahmen entzündlicher Erkrankungen der Harnwege.

\*\* Im Vergleich zu 3 x 2 Dragees täglich bei der Behandlung mit Canephron® N Dragees. Die eingenommene Wirkstoffmenge pro Tag von Canephron® N Dragees und Canephron® Uno ist äquivalent.

<sup>1</sup> Gemeint sind leichte Beschwerden wie Brennen beim Wasserlassen, Schmerzen und Krämpfe im Unterleib wie sie typischerweise im Rahmen entzündlicher Erkrankungen der Harnwege auftreten.

<sup>2</sup> Antiphlogistische Eigenschaften von Canephron® wurden in vitro und antiphlogistische und antinozizeptive Eigenschaften in vivo nachgewiesen.

<sup>3</sup> Spasmolytische Eigenschaften von Canephron® wurden ex vivo an Blasenstreifen des Menschen belegt.

<sup>4</sup> Antiadhäsive Eigenschaften von Canephron® wurden in vitro nachgewiesen. Die bakterielle Adhäsion an das Urothel wird vermindert und die Ausspülung der Bakterien dadurch unterstützt.

**Canephron® Uno, Canephron® N Dragees, Canephron® N Tropfen • Zusammensetzung:** Canephron® Uno: 1 überzogene Tablette enthält: Tausendgüldenkraut-Pulver (*Centaurea erythraea* Rafn s.l., herba) 36 mg, Liebstöckelwurzel-Pulver (*Levisticum officinale* Koch, radix) 36 mg, Rosmarinblätter-Pulver (*Rosmarinus officinalis* L., folium) 36 mg. Canephron® N Dragees: 1 überzogene Tablette enthält: Tausendgüldenkraut-Pulver 18 mg, Liebstöckelwurzel-Pulver 18 mg, Rosmarinblätter-Pulver 18 mg. Sonstige Bestandteile Canephron® Uno/Canephron® N Dragees: Tablettenkern: Lactose-Monohydrat, Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich], Maisstärke, Povidon K 25, Siliciumdioxid (hochdispers), Überzug: Calciumcarbonat, natives Rizinusöl, Eisen(III)-Oxid (E 172), Dextrin (aus Maisstärke), sprühgetrockneter Glucose-Sirup, Montanglycolwachs, Povidon K 30, Sucrose (Saccharose), Schellack (wachsfrei), Riboflavin (E 101), Talkum, Titandioxid (E 171). Canephron® N Tropfen: 100 ml (=98 g) Flüssigkeit zum Einnehmen enthalten einen Auszug (1:56) aus 1,8 g einer Mischung von Rosmarinblättern, Liebstöckelwurzel und Tausendgüldenkraut (1:1:1); 1. AZM: Ethanol 59 % (V/V), 2.–4. AZM: gereinigtes Wasser. Sonstige Bestandteile: Keine. **Anwendungsgebiete:** Canephron® Uno: Traditionelles pflanzliches Arzneimittel zur unterstützenden Behandlung und zur Ergänzung spezifischer Maßnahmen bei leichten Beschwerden (wie häufigem Wasserlassen, Brennen beim Wasserlassen und verstärktem Harndrang) im Rahmen von entzündlichen Erkrankungen der ableitenden Harnwege. Canephron® N: Traditionell angewendet zur unterstützenden Behandlung und zur Ergänzung spezifischer Maßnahmen bei leichten Beschwerden im Rahmen von entzündlichen Erkrankungen der ableitenden Harnwege. Canephron® Uno, Canephron® N: Zur Durchspülung der Harnwege zur Verminderung der Ablagerung von Nierengriß. Hinweis: Canephron® Uno und Canephron® N sind traditionelle pflanzliche Arzneimittel, die ausschließlich aufgrund langjähriger Anwendung für das Anwendungsgebiet registriert sind. **Gegenanzeigen:** Canephron® Uno, Canephron® N: Keine Anwendung bei Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe, gegen andere Apiaceen (Umbelliferen, z. B. Anis, Fenchel), gegen Anethol (Bestandteil von ätherischen Ölen) oder einen der sonstigen Bestandteile; keine Anwendung bei Magengeschwüren; keine Durchspülungstherapie bei Ödemen infolge eingeschränkter Herz- oder Nierenfunktion und/oder wenn eine reduzierte Flüssigkeitsaufnahme empfohlen wurde. Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz, Glucose-Galactose-Malabsorption oder Saccharase-Isomaltase-Mangel, Galactose-Intoleranz oder Lactase-Mangel sollten Canephron® Uno/Canephron® N Dragees nicht einnehmen. Canephron® Uno, Canephron® N: Keine Anwendung bei Kindern unter 12 Jahren. Während der Stillzeit soll Canephron® Uno/Canephron® N nicht angewendet werden. Canephron® N Tropfen: Keine Anwendung in der Schwangerschaft. **Warnhinweise:** Canephron® N Tropfen enthalten 19 Vol.-% Alkohol. **Nebenwirkungen:** Häufig können Magen-Darm-Beschwerden (z. B. Übelkeit, Erbrechen, Durchfall) auftreten. Allergische Reaktionen können auftreten. Die Häufigkeit ist nicht bekannt. Stand: 04/18

BIONORICA SE | 92308 Neumarkt  
Mitvertrieb: PLANTAMED Arzneimittel GmbH | 92308 Neumarkt