

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

URSONORM 250 mg Hartkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Hartkapsel enthält 250 mg Ursodesoxycholsäure (UDCA) als wirksamen Bestandteil. Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe, Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel

Weißer Hartgelatinekepseln (Größe 0) mit weißem oder fast weißem Pulver.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Auflösung von Cholesterin-Gallensteinen der Gallenblase. Die Gallensteine dürfen auf dem Röntgenbild keine Schatten geben und sollen nicht größer als 15 mm im Durchmesser sein. Die Gallenblase muss, trotz Gallensteinen, funktionieren.

Zur Behandlung einer Gallenrefluxgastritis.

Zur symptomatischen Behandlung der primär biliären Cholangitis (PBC) bei Patienten ohne dekompensierte Leberzirrhose.

Kinder und Jugendliche

Zur Behandlung hepatobiliärer Erkrankungen im Zusammenhang mit zystischer Fibrose bei Kindern im Alter von 6 Jahren bis 18 Jahren.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Für die Anwendung von URSONORM bestehen keine Altersbegrenzungen. URSONORM ist für Patienten mit einem Körpergewicht von 47 kg und mehr geeignet.

Folgende tägliche Dosis wird für die verschiedenen Indikationen empfohlen:

Zur Auflösung von Cholesterin-Gallensteinen

Ca. 10 mg Ursodesoxycholsäure pro kg Körpergewicht entsprechend:

bis 60 kg	2 Hartkapseln
61 bis 80 kg	3 Hartkapseln
81 bis 100 kg	4 Hartkapseln
über 100 kg	5 Hartkapseln

Die Hartkapseln sind abends vor dem Schlafengehen unzerkaut mit etwas Flüssigkeit einzunehmen. Die Einnahme muss regelmäßig erfolgen.

Die Dauer der Gallensteinauflösung beträgt im Allgemeinen 6–24 Monate. Falls nach 12 Monaten keine Verkleinerung der Gallensteine eingetreten ist, ist die Therapie nicht weiterzuführen.

Der Erfolg der Behandlung ist sonografisch oder röntgenografisch alle 6 Monate zu überprüfen. Bei den Nachuntersuchungen ist auch darauf zu achten, ob zwischenzeitlich eine Verkalkung der Steine aufgetreten ist. Sollte dies der Fall sein, ist die Behandlung zu beenden.

Zur Behandlung der Gallenrefluxgastritis

1 x täglich eine Hartkapsel URSONORM abends vor dem Schlafengehen unzerkaut mit etwas Flüssigkeit einnehmen.

Zur Behandlung der Gallenrefluxgastritis ist URSONORM in der Regel 10-14 Tage einzunehmen. Im Allgemeinen richtet sich die Dauer der Anwendung nach dem Krankheitsverlauf. Über die Dauer der Anwendung im Einzelnen entscheidet der behandelnde Arzt.

Zur symptomatischen Behandlung der primär biliären Cholangitis (PBC)

Die Tagesdosis ist vom Körpergewicht abhängig und liegt zwischen 3 und 7 Hartkapseln (14 ± 2 mg Ursodesoxycholsäure pro kg Körpergewicht).

Während der ersten 3 Monate der Behandlung ist URSONORM über den Tag verteilt einzunehmen. Mit Verbesserung der Leberwerte kann die Tagesdosis einmal täglich abends eingenommen werden.

Körpergewicht (kg)	Tagesdosis (mg/kg KG)	URSONORM 250 mg Hartkapseln			
		erste 3 Monate			danach
		morgens	mittags	abends	abends (1 x täglich)
47–62	12–16	1	1	1	3
63–78	13–16	1	1	2	4
79–93	13–16	1	2	2	5
94–109	14–16	2	2	2	6
über 110	-	2	2	3	7

Die Hartkapseln sind unzerkaut mit etwas Flüssigkeit einzunehmen. Die Einnahme muss regelmäßig erfolgen.

Die Anwendung von URSONORM bei PBC ist zeitlich nicht begrenzt.

Bei Patienten mit primär biliärer Cholangitis kann zu Beginn der Behandlung eine Verschlechterung der klinischen Symptome, z.B. eine Verstärkung des Juckreizes auftreten. In diesem Fall ist die Therapie zunächst mit einer URSONORM Hartkapsel täglich fortzuführen und die Dosis schrittweise zu erhöhen (Erhöhung der Tagesdosis wöchentlich um eine Hartkapsel), bis die im jeweiligen Dosierschema vorgesehene Dosis wieder erreicht ist.

Kinder und Jugendliche

Kinder mit zystischer Fibrose im Alter von 6 Jahren bis 18 Jahren

20 mg/kg/Tag in 2-3 getrennten Gaben, bei Bedarf ist eine Steigerung auf 30 mg/kg/Tag möglich.

Körpergewicht (kg)	URSONORM 250 mg Hartkapseln		
	morgens	mittags	abends
20–29	1	-	1
30–39	1	1	1
40–49	1	1	2
50–59	1	2	2
60–69	2	2	2
70–79	2	2	3
80–89	2	3	3
90–99	3	3	3
100–109	3	3	4
über 110	3	4	4

4.3 Gegenanzeigen

URSONORM darf nicht angewendet werden bei Patienten mit

- akuten Entzündungen der Gallenblase und der Gallenwege
- Verschluss der Gallenwege (Choledochus- oder Zystikusverschluss)
- häufig vorkommenden Gallenkoliken
- röntgendichten, kalzifizierten Gallensteinen
- eingeschränkter Kontraktionsfähigkeit der Gallenblase
- Überempfindlichkeit gegenüber Gallensäuren oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Kinder und Jugendliche

- Erfolgreiche Hepatoenterostomie bzw. fehlende Wiederherstellung eines normalen Gallenabflusses bei Kindern mit Gallengangatresie.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

URSONORM Hartkapseln sind unter ärztlicher Kontrolle einzunehmen.

In den ersten 3 Monaten der Behandlung sind die Leberparameter AST (SGOT), ALT (SGPT) und γ -GT alle 4 Wochen, dann alle 3 Monate vom Arzt zu kontrollieren. Mit diesen Überwachungsmaßnahmen ist sicherzustellen, dass mögliche Leberfunktionsstörungen frühzeitig erkannt werden. Dies gilt vor allem bei Patienten im fortgeschrittenen Stadium der primär biliären Cholangitis. Außerdem wird rechtzeitig erkannt, ob ein Patient mit primär biliärer Cholangitis auf die Behandlung anspricht.

Bei Anwendung zur Auflösung von Cholesterin-Gallensteinen

Um den Verlauf der Behandlung einschätzen und eine Verkalkung der Gallensteine rechtzeitig erkennen zu können, ist, abhängig von der Steingröße, 6-10 Monate nach Behandlungsbeginn eine Darstellung der Gallenblase (orale Cholezystografie) mit Übersichts- und Schlussschichten im Stehen und im Liegen (Ultraschallverlaufskontrolle) durchgeführt werden.

Bei röntgenologisch nicht darstellbarer Gallenblase, kalzifizierten Gallensteinen, gestörter Kontraktionsfähigkeit der Gallenblase und bei häufigen Gallenkoliken ist URSONORM nicht anzuwenden.

Patientinnen, die URSONORM zur Auflösung von Gallensteinen einnehmen, sollen wirksame nicht-hormonelle Verhütungsmethoden anwenden, da hormonhaltige Kontrazeptiva die Bildung von Gallensteinen fördern können (siehe Abschnitte 4.5 und 4.6).

Bei Anwendung zur Behandlung von Patienten mit primär biliärer Cholangitis im fortgeschrittenen Stadium

In sehr seltenen Fällen wurde eine Dekompensation der Leberzirrhose beobachtet, die nach Absetzen der Behandlung teilweise reversibel war.

Bei Patienten mit PBC können sich klinische Symptome (z.B. Juckreiz) in seltenen Fällen zu Beginn der Behandlung verstärken. In diesem Fall ist die Dosis auf eine URSONORM 250 mg Hartkapsel täglich zu reduzieren und danach, wie in Abschnitt 4.2 beschrieben, schrittweise wieder zu erhöhen.

Bei Diarrhö ist die Dosis zu reduzieren und in Fällen von anhaltender Diarrhö ist die Behandlung abzubrechen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

URSONORM ist nicht gleichzeitig mit Colestyramin, Colestipol oder Aluminiumhydroxid- und/oder Smektit- (Tonerde-)haltigen Antazida zu verabreichen, da diese Präparate Ursodesoxycholsäure im Darm binden und damit ihre Resorption und Wirksamkeit verhindern. Sollte die Einnahme eines

Präparates, das einen dieser Wirkstoffe enthält, notwendig sein, muss die Einnahme mindestens 2 Stunden vor oder nach der Einnahme von URSONORM erfolgen.

URSONORM kann Auswirkungen auf die Resorption von Ciclosporin aus dem Darm haben. Bei Patienten, die unter einer Ciclosporin-Therapie stehen, ist daher die Ciclosporin-Konzentration im Blut durch den Arzt zu überprüfen und ggf. eine Anpassung der Ciclosporin-Dosis vorzunehmen. In Einzelfällen kann URSONORM die Resorption von Ciprofloxacin vermindern.

In einer klinischen Studie mit gesunden Probanden führte die gleichzeitige Einnahme von UDCA (500 mg/Tag) und Rosuvastatin (20 mg/Tag) zu leicht erhöhten Plasmaspiegeln von Rosuvastatin. Die klinische Relevanz dieser Wechselwirkung, auch in Bezug auf andere Statine, ist unbekannt.

Es wurde gezeigt, dass Ursodesoxycholsäure bei gesunden Probanden die Plasmaspitzenkonzentrationen (C_{max}) sowie die Fläche unter der Kurve (AUC) des Calciumantagonisten Nitrendipin vermindert. Bei gleichzeitiger Anwendung von Nitrendipin und Ursodesoxycholsäure wird eine engmaschige Überwachung empfohlen. Eventuell ist eine Erhöhung der Nitrendipin-Dosis erforderlich. Ebenso wurde eine Verminderung des therapeutischen Effekts von Dapson berichtet.

Diese Beobachtungen in Verbindung mit in-vitro-Befunden könnten ein Hinweis für eine mögliche Induktion von Zytochrom P450 3A Enzymen durch Ursodesoxycholsäure sein. In einer gut geplanten klinischen Interaktionsstudie mit Budesonid, einem bekannten Zytochrom P450 3A Substrat, wurde jedoch keine Induktion beobachtet.

Östrogene und Cholesterin-senkende Substanzen wie Clofibrat erhöhen die hepatische Cholesterinsekretion und können so die Bildung von Gallensteinen fördern, was einer Auflösung von Gallensteinen durch Ursodesoxycholsäure entgegenwirken könnte.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine oder nur begrenzte Daten zur Anwendung von Ursodesoxycholsäure bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität während der frühen Trächtigkeitsphase gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Während der Schwangerschaft darf URSONORM nicht angewendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich.

Frauen im gebärfähigen Alter sind nur bei Anwendung von zuverlässigen empfängnisverhütenden Maßnahmen zu behandeln: Nicht-hormonelle Empfängnisverhütungsmethoden oder orale Kontrazeptiva mit niedrigem Östrogengehalt werden empfohlen. Bei Patienten, die URSONORM jedoch zur Auflösung von Gallensteinen einnehmen, sind wirksame nicht-hormonelle Verhütungsmethoden anzuwenden, da hormonhaltige, orale Kontrazeptiva die Bildung von Gallensteinen fördern können.

Vor Beginn der Behandlung muss das mögliche Bestehen einer Schwangerschaft ausgeschlossen werden.

Stillzeit

Basierend auf wenigen dokumentierten Fällen stillender Frauen ist der Ursodesoxycholsäure-Spiegel in der Muttermilch sehr niedrig und daher sind Nebenwirkungen bei gestillten Säuglingen unwahrscheinlich.

Fertilität

Tierexperimentelle Studien zeigten keinen Einfluss von Ursodesoxycholsäure auf die Fertilität (siehe Abschnitt 5.3). Daten zum Einfluss einer Ursodesoxycholsäure-Behandlung auf die Fertilität von Menschen liegen nicht vor.

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

Ursodesoxycholsäure hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zu Grunde gelegt:

Sehr häufig ($\geq 1/10$)

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

In klinischen Studien wurde unter Ursodesoxycholsäure-Therapie häufig über breiförmige Stühle bzw. Durchfall berichtet.

Sehr selten kam es bei der Behandlung der primär biliären Cholangitis zu schweren rechtsseitigen Oberbauchbeschwerden.

Leber- und Gallenerkrankungen

Unter der Behandlung mit Ursodesoxycholsäure kann sehr selten eine Verkalkung von Gallensteinen auftreten.

Bei der Therapie der primär biliären Cholangitis im fortgeschrittenen Krankheitsstadium wurde sehr selten eine Dekompensation der Leberzirrhose beobachtet, die sich nach Absetzen der Therapie teilweise zurückbildete.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Sehr selten kann es zu Urtikaria kommen.

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 über das nationale Meldesystem anzuzeigen.

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5

1200 WIEN

ÖSTERREICH

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Bei Überdosierungen können Diarrhöen auftreten. Im Allgemeinen sind weitere Symptome einer Überdosierung unwahrscheinlich, da Ursodesoxycholsäure mit zunehmender Dosis schlechter resorbiert und deshalb vermehrt fäkal ausgeschieden wird.

Spezifische Gegenmaßnahmen können entfallen; die Folgezustände von Durchfall sind symptomatisch mit Flüssigkeits- und Elektrolytausgleich zu behandeln.

Zusätzliche Information über bestimmte Patientengruppen:

Die Langzeitanwendung von hochdosierter UDCA (28-30 mg/kg/Tag) ging bei Patienten mit primär sklerosierender Cholangitis (off-label use) mit einer größeren Häufigkeit von schwerwiegenden Nebenwirkungen einher.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Gallen- und Lebertherapie, Gallensäurehaltige Zubereitungen, ATC-Code: A05AA02 und A05B.

Ursodesoxycholsäure kommt in geringen Mengen in der menschlichen Galle vor.

Nach oraler Verabreichung bewirkt Ursodesoxycholsäure eine Verminderung der Cholesterinsättigung der Galle durch Hemmung der Cholesterinresorption im Darm und Senkung der Cholesterinsekretion in die Galle. Vermutlich erfolgt eine allmähliche Auflösung von Cholesteringallensteinen durch Dispersion des Cholesterins und Bildung von Flüssigkristallen.

Die Wirkung von Ursodesoxycholsäure bei Leber- und cholestatischen Erkrankungen beruht nach bisherigen Erkenntnissen vermutlich auf einem relativen Austausch lipophiler, detergentienartig wirkender, toxischer Gallensäuren gegen die hydrophile, zytoprotektive, untoxische Ursodesoxycholsäure, auf einer Verbesserung der sekretorischen Kapazität der Leberzelle und auf immunregulatorischen Prozessen.

Kinder und Jugendliche

Zystische Fibrose

Aus klinischen Berichten stehen Langzeiterfahrungen von 10 Jahren und mehr zur Behandlung mit Ursodesoxycholsäure bei pädiatrischen Patienten mit zystischer Fibrose im Zusammenhang mit hepatobiliären Erkrankungen (CFAHD) zur Verfügung. Es wurde nachgewiesen, dass die Behandlung mit Ursodesoxycholsäure die Gallengangsproliferation vermindern, die Progression histologischer Schäden aufhalten und sogar hepatobiliäre Veränderungen umkehren kann, wenn sie in einem frühen Stadium von CFAHD erfolgt. Die Behandlung mit Ursodesoxycholsäure ist sofort nach der Diagnosestellung einzuleiten, um ihre Wirksamkeit zu verbessern.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Oral verabreichte Ursodesoxycholsäure wird im Jejunum und oberen Ileum durch passiven, im terminalen Ileum durch aktiven Transport schnell resorbiert. Die Resorptionsrate beträgt im Allgemeinen 60-80%. Nach der Resorption wird Ursodesoxycholsäure in der Leber fast vollständig mit den Aminosäuren Glycin und Taurin konjugiert und dann biliär ausgeschieden. Die First-Pass-Clearance durch die Leber beträgt bis zu 60%.

In Abhängigkeit von der Tagesdosis und der Grunderkrankung bzw. dem Zustand der Leber reichert sich die mehr hydrophile Ursodesoxycholsäure in der Galle an. Gleichzeitig wird eine relative Abnahme der anderen mehr lipophilen Gallensäuren beobachtet.

Im Darm erfolgt teilweise ein bakterieller Abbau zu 7-Keto-Lithocholsäure und Lithocholsäure. Lithocholsäure ist lebertoxisch und ruft in einer Reihe von Tierspezies Leberparenchymschäden hervor. Beim Menschen wird sie nur zu einem sehr geringen Teil resorbiert. Dieser Anteil wird in der Leber sulfatiert und dadurch detoxifiziert und dann wieder biliär und schließlich fäkal ausgeschieden. Die biologische Halbwertszeit der Ursodesoxycholsäure liegt bei 3,5-5,8 Tagen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute Toxizität

Untersuchungen am Tier zur akuten Toxizität haben keine toxischen Schäden gezeigt.

Chronische Toxizität

Untersuchungen zur subchronischen Toxizität am Affen zeigten in den Gruppen mit hoher Dosierung hepatotoxische Effekte auch in Form von funktionellen Veränderungen (u.a.

Leberenzymveränderungen) und morphologische Veränderungen wie Gallengangsproliferationen, portale Entzündungsherde und hepatozelluläre Nekrosen. Diese toxischen Effekte sind am ehesten auf Lithocholsäure, einen Metaboliten der Ursodesoxycholsäure, zurückzuführen, welche beim Affen – im Gegensatz zum Menschen – nicht detoxifiziert wird.

Die klinische Erfahrung bestätigt, dass die beschriebenen hepatotoxischen Effekte beim Menschen offensichtlich nicht relevant sind.

Tumorerzeugendes und mutagenes Potenzial

Langzeituntersuchungen an Maus und Ratte ergaben keine Hinweise auf ein karzinogenes Potenzial von Ursodesoxycholsäure.

In-vitro und *in-vivo*-Tests zur genetischen Toxizität von Ursodesoxycholsäure verliefen negativ.

Reproduktionstoxizität

In Untersuchungen an Ratten traten nach einer Dosis von 2000 mg Ursodesoxycholsäure/kg Körpergewicht Schwanzaplasien auf. Beim Kaninchen wurden keine teratogenen Wirkungen festgestellt, es kam jedoch zu embryotoxischen Effekten (ab 100 mg/kg Körpergewicht).

Ursodesoxycholsäure hatte keinen Einfluss auf die Fertilität bei Ratten und beeinträchtigte nicht die Peri-/Postnatalentwicklung bei den Nachkommen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Maisstärke

Vorverkleisterte Maisstärke

Hochdisperses Siliciumdioxid (E551)

Magnesiumstearat (E470b)

Gelatine (E441)

Titandioxid (E171)

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

PVC/PVDC und Aluminium-Blisterpackung in einem Umkarton.

Packungsgrößen: 10, 20, 30, 40, 50, 60, 80, 90 oder 100 Kapseln.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

PRO.MED.CS Praha a.s.
Telčská 377/1, Michle
140 00 Prag 4
Tschechische Republik

8. ZULASSUNGSNUMMER

Zul.-Nr.:

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:

10. STAND DER INFORMATION

01.2018

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig