

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ursofalk® 250 mg Kapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Hartkapsel enthält 250 mg Ursodeoxycholsäure (UDCA).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapseln

Weißer, opake Hartgelatine-Kapseln, Kapselgröße 0, die ein weißes verdichtetes Pulver oder Granulat enthalten.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

- Auflösung von Cholesterin-Gallensteinen der Gallenblase.
Die Gallensteine dürfen auf dem Röntgenbild keine Schatten geben und sollten nicht größer als 15 mm im Durchmesser sein, und die Gallenblase muss trotz Gallenstein(en) funktionsfähig sein.
- Symptomatische Behandlung der PBC (primär biliären Cholangitis), solange keine dekompensierte Leberzirrhose vorliegt.

Kinder und Jugendliche

Behandlung von Kindern mit hepatobiliärer Störung bei zystischer Fibrose im Alter von 6 Jahren bis weniger als 18 Jahren.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Folgende tägliche Dosis wird für die verschiedenen Indikationen empfohlen:

- Gallensteinauflösung
Die Tagesdosis ist abhängig vom Körpergewicht und liegt zwischen 2 - 5 Kapseln (etwa 10 mg UDCA pro kg Körpergewicht).

	Körpergewicht	Ursodeoxycholsäure	Ursofalk 250 mg Kapseln
	bis 60 kg	500 mg	2
	bis 80 kg	750 mg	3
	bis 100 kg	1000 mg	4
	über 100 kg	1250 mg	5

Die Kapseln sollen abends vor dem Schlafengehen unzerkaut mit reichlich Flüssigkeit eingenommen werden. 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, sollte die Therapie nicht weitergeführt werden. Der Erfolg der Behandlung sollte sonografisch oder röntgenologisch alle 6 Monate überprüft werden. Bei den Nachuntersuchungen sollte auch darauf geachtet werden, ob zwischenzeitlich eine Verkalkung der Steine aufgetreten ist. Sollte dies der Fall sein, ist die Behandlung zu beenden.

- Zur Behandlung der PBC:

Die Tagesdosis ist vom Körpergewicht abhängig und liegt zwischen 3 und 6 Kapseln (etwa 12-15 mg UDCA pro kg Körpergewicht).

Während der ersten 3 Monate der Behandlung sollten UrsOfalk 250 mg Kapseln über den Tag verteilt eingenommen werden. Mit Verbesserung der Leberwerte kann die Tagesdosis einmal täglich abends eingenommen werden.

Folgender Einnahmemodus wird empfohlen:

Körpergewicht (kg)	Tagesdosis (mg/kg KG)	UrsOfalk 250 mg Kapseln			
		erste 3 Monate			danach
		morgens	mittags	abends	abends (1 x täglich)
50 – 66	12 – 15	1	1	1	3
67 – 83	12 – 15	1	1	2	4
84 – 104	12 – 15	1	2	2	5
105 – 125	12 – 15	2	2	2	6

Die Hartkapseln sollen unzerkaut mit reichlich Flüssigkeit eingenommen werden. Auf eine regelmäßige Einnahme ist zu achten. Die Anwendung von UrsOfalk in dieser Indikation ist zeitlich nicht begrenzt.

Bei Patienten mit PBC kann in seltenen Fällen zu Beginn der Behandlung eine Verschlechterung der klinischen Symptomatik, z.B. eine Verstärkung des Juckreizes auftreten. Sollte dieser Fall eintreten, ist die Therapie mit 1 Kapsel UrsOfalk täglich weiterzuführen und die Therapie einschleichend (Erhöhung der Tagesdosis wöchentlich um 1 Kapsel) zu steigern, bis die im Dosierungsschema vorgesehene Dosierung wieder erreicht wird.

Anwendung bei Kindern und Jugendlichen:

Behandlung von Kindern mit zystischer Fibrose im Alter von 6 Jahren bis weniger als 18 Jahren:

20 mg/kg/Tag verteilt auf 2-3 Dosen, mit erweiterter Erhöhung der Dosis auf 30 mg/kg/Tag, falls notwendig.

Körpergewicht KG [kg]	Tagesdosis (mg/kg KG)	UrsOfalk 250 mg Kapseln		
		morgens	mittags	abends
20 – 29	17-25	1	--	1
30 – 39	19-25	1	1	1
40 – 49	20-25	1	1	2
50 – 59	21-25	1	2	2
60 – 69	22-25	2	2	2
70 – 79	22-25	2	2	3
80 – 89	22-25	2	3	3
90 – 99	23-25	3	3	3

100 – 109	23-25	3	3	4
>110		3	4	4

Für Patienten, die keine Ursofalk 250 mg Kapseln schlucken können, steht Ursofalk 250 mg/5 ml – orale Suspension zur Verfügung.

4.3 Gegenanzeigen

- akuten Entzündungen der Gallenblase und der Gallenwege
- Verschluss der Gallenwege (Choledochus- oder Zystikusverschluss)
- häufigem Auftreten von Gallenkoliken
- röntgendichten, kalzifizierten Gallensteinen
- eingeschränkter Kontraktionsfähigkeit der Gallenblase
- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, Gallensäuren oder einen der in Abschnitt 6.1. genannten sonstigen Bestandteile

Kinder und Jugendliche

- erfolglose Portoenterostomie oder ohne Wiederherstellung des regulären Gallenflusses bei Kindern mit biliärer Atresie

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Ursofalk 250 mg Kapseln sollen unter ärztlicher Kontrolle angewendet werden.

In den ersten 3 Monaten der Behandlung sollen die Leberparameter AST (SGOT), ALT (SGPT) und γ -GT alle 4 Wochen, dann alle 3 Monate vom behandelnden Arzt kontrolliert werden. Mit diesen Überwachungsmaßnahmen soll sichergestellt werden, dass mögliche Leberfunktionsstörungen frühzeitig erkannt werden. Dies gilt vor allem bei Patienten im fortgeschrittenen Stadium der primär biliären Cholangitis. Außerdem kann so rechtzeitig erkannt werden, ob ein Patient mit PBC auf die Behandlung anspricht.

Bei Anwendung zur Auflösung von Cholesterin-Gallensteinen:

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

Bei röntgenologisch nicht darstellbarer Gallenblase, kalzifizierten Gallensteinen, gestörter Kontraktionsfähigkeit der Gallenblase oder bei häufigen Gallenkoliken dürfen Ursofalk 250 mg Kapseln nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Weibliche Patientinnen, die Ursofalk zur Auflösung von Gallensteinen einnehmen, sollten für eine sichere nichthormonelle Kontrazeption sorgen, da hormonelle Kontrazeptiva eine biliäre Lithiasis verstärken können (siehe Abschnitte 4.5 und 4.6).

Bei Anwendung zur Behandlung von Patienten mit PBC 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 kann es in seltenen Fällen vorkommen, dass sich die klinischen Symptome zu Beginn der Behandlung verschlechtern, z.B. Verstärkung des Juckreizes. In einem solchen Fall sollte die Dosis auf 1 Ursofalk 250 mg Kapsel täglich reduziert und danach allmählich wie in Abschnitt 4.2. beschrieben wieder erhöht werden.

Bei Auftreten von Diarrhö ist die Dosis zu reduzieren und in Fällen von anhaltender Diarrhö soll die Behandlung abgebrochen werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Ursofalk 250 mg Kapseln sollen nicht gleichzeitig mit Colestyramin, Colestipol oder Aluminiumhydroxid- und/oder Smektit (Tonerde)-haltigen Antazida verabreicht werden, da diese Präparate UDCA im Darm binden und damit ihre Resorption und Wirksamkeit verhindern. Sollte die Einnahme eines Präparates, das einen dieser Wirkstoffe enthält, notwendig sein, so ist darauf zu achten, dass die Einnahme zeitversetzt 2 Stunden vor oder nach Ursofalk erfolgt.

Ursofalk 250 mg Kapseln können die Resorption von Ciclosporin aus dem Darm beeinflussen. Bei Patienten, die unter einer Ciclosporin-Therapie stehen, soll daher die Ciclosporin -Konzentration im Blut vom Arzt überprüft werden und gegebenenfalls eine Anpassung der Ciclosporin-Dosis vorgenommen werden.

In Einzelfällen können Ursofalk 250 mg Kapseln die Resorption von Ciprofloxacin vermindern.

In einer klinischen Studie an gesunden Probanden führte die gleichzeitige Anwendung von UDCA (500 mg/Tag) und Rosuvastatin (20 mg/Tag) zu geringfügig erhöhten Plasmaspiegeln von Rosuvastatin. Die klinische Relevanz dieser Wechselwirkung ist auch in Bezug auf andere Statine nicht bekannt.

Es wurde gezeigt, dass UDCA bei gesunden Probanden die Plasma-Spitzen-Konzentrationen (C_{max}) sowie die Fläche unter der Kurve (AUC) des Calciumantagonisten Nitrendipin vermindert. Eine engmaschige Überwachung der Konsequenzen einer gemeinsamen Anwendung von Nitrendipin und UDCA wird daher empfohlen. Es kann eine Erhöhung der Dosis von Nitrendipin erforderlich sein. Eine Wechselwirkung mit einer Verminderung des therapeutischen Effekts von Dapson wurde ebenfalls berichtet. Diese Beobachtungen in Verbindung mit in-vitro-Befunden könnten eine mögliche Induktion von Cytochrom P450 3A Enzymen durch UDCA vermuten lassen. In einer gut ausgerichteten Wechselwirkungsstudie mit Budesonid, einem bekannten Cytochrom-P-450 3A Substrat, wurde allerdings keine Induktion beobachtet.

Östrogene und cholesterinsenkende Substanzen wie Clofibrat erhöhen die hepatische Cholesterinsekretion und können so die Bildung von Gallensteinen fördern und einer Auflösung von Gallensteinen durch UDCA entgegenwirken.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Tierexperimentelle Studien zeigten keinen Einfluss von UDCA auf die Fertilität (siehe Abschnitt 5.3). Es liegen keine Daten zur Wirkung einer Behandlung mit UDCA auf die Fertilität beim Menschen vor.

Es liegen keine hinreichenden bzw. nur sehr eingeschränkte Daten zur Anwendung von UDCA bei schwangeren Frauen vor. Tierexperimentelle Studien zeigten Reproduktionstoxizität während der frühen Trächtigkeitsphase (siehe Abschnitt 5.3). Während der Schwangerschaft dürfen Ursofalk 250 mg Kapseln nicht angewendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich. Frauen im gebärfähigen Alter sollen nur bei gleichzeitiger Anwendung von zuverlässigen empfängnisverhütenden Maßnahmen behandelt werden; nicht-hormonelle Empfängnisverhütungsmethoden oder orale Kontrazeptiva mit niedrigem Östrogengehalt werden empfohlen. Bei Patientinnen, die Ursofalk 250 mg Kapseln zur Auflösung von Gallensteinen einnehmen, sollten wirksame nicht-hormonelle Verhütungsmethoden angewendet werden, da hormonelle orale Kontrazeptiva die Bildung von Gallensteinen fördern können. Vor Beginn der Behandlung ist eine Schwangerschaft auszuschließen.

Anhand einiger weniger dokumentierter Fälle bei stillenden Frauen sind die Konzentrationen von UDCA in der Muttermilch sehr gering und es sind wahrscheinlich keine Nebenwirkungen bei gestillten Kleinkindern zu erwarten.

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

Ursolfalk hat keinen oder nur einen vernachlässigbaren Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

In der nachfolgenden Tabelle sind Nebenwirkungen aus klinischen Studien mit Ursolfalk 250mg Kapseln nach MedDRA-Systemorganklasse und Häufigkeit aufgeführt. Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert:

Sehr häufig ($\geq 1/10$)

Häufig ($\geq 1/100, < 1/10$)

Gelegentlich ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$)

Selten ($\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$)

Sehr selten ($< 1/10\ 000$)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Systemorganklassen gemäß MedDRA	Häufig	Sehr selten	Nicht bekannt
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>	Breiförmiger Stuhl bzw. Durchfall	Schwere rechtsseitige Oberbauchbeschwerden bei der Behandlung der PBC	Übelkeit, Erbrechen
<i>Leber- und Gallenerkrankungen</i>		Verkalkung von Gallensteinen, Dekompensation der Leberzirrhose ¹	
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</i>		Urtikaria	Pruritus

¹Beobachtet während der Therapie der fortgeschrittenen Stadien der PBC, die sich nach Absetzen der Behandlung teilweise zurückbildeten.

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 Überdosierung kann Diarrhö auftreten. Im Allgemeinen sind weitere Symptome einer Überdosierung unwahrscheinlich, da UDCA 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 für spezielle Patientengruppen:

Die Langzeitanwendung von hochdosierter UDCA (28-30 mg/kg/Tag) war bei Patienten mit primärer sklerosierender Cholangitis (nicht genehmigtes Anwendungsgebiet) mit einer höheren Rate von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen verbunden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

UDCA kommt in kleinen Mengen in der menschlichen Galle vor.

Nach oraler Verabreichung bewirkt sie eine Verminderung der Cholesterinsättigung der Galle durch Hemmung der Cholesterinabsorption im Darm und Senkung der Cholesterinsekretion in die Galle. Vermutlich durch Dispersion des Cholesterins und Bildung von Flüssigkeitskristallen erfolgt eine allmähliche Auflösung von Cholesterin-Gallensteinen.

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

Kinder und Jugendliche

Zystische Fibrose

Aus klinischen Langzeitstudien gibt es Erfahrung von bis zu 10 Jahren in der UDCA Behandlung von pädiatrischen Patienten, die an mit der zystischen Fibrose assoziierten hepatobiliären Störungen (CFAHD) leiden. Es ist bewiesen, dass die Behandlung mit UDCA zu einer Verminderung der Gallengangproliferation, einem Anhalten des Fortschreitens der histologischen Schäden und sogar zu reversen hepatobiliären Veränderungen (bei Gabe zu einem frühen Stadium von CFAHD) führen kann. Die Behandlung mit UDCA soll erfolgen, sobald die Diagnose von CFAHD gemacht wurde, um den therapeutischen Effekt zu optimieren

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Oral verabreichte UDCA wird im Jejunum und oberen Ileum durch passiven, im terminalen Ileum durch aktiven Transport schnell resorbiert. Die Absorptionsrate beträgt im Allgemeinen 60 % - 80 %.

Nach der Resorption wird die Gallensäure 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 UDCA 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, der dann wieder biliär und schließlich fäkal ausgeschieden wird.

Die biologische Halbwertszeit der UDCA liegt bei 3,5 - 5,8 Tagen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

a) Akute Toxizität:

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

b) 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 UDCA, 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.

c) Tumorerzeugendes und mutagenes Potential:

Langzeituntersuchungen an Maus und Ratte ergaben keine Hinweise auf ein karzinogenes Potential von UDCA.

In-vitro- und *in-vivo*-Tests zur genetischen Toxikologie von UDCA verliefen negativ.

Die zu UDCA vorliegenden Tests ergaben keine relevanten Hinweise auf eine mutagene Wirkung.

d) Reproduktionstoxizität:

In Untersuchungen an Ratten traten nach einer Dosis von 2 000 mg UDCA/kg Körpergewicht (was einer täglichen Gabe von 560 Kapseln bei einem 70 kg schweren Menschen entspräche) Schwanzaplasien auf. Beim Kaninchen wurden bis zu einer Dosis von 300 mg UDCA/kg Körpergewicht keine teratogenen Effekte festgestellt. UDCA hatte keinen Einfluss auf die Fertilität bei Ratten und beeinträchtigte nicht die Peri-Postnatalentwicklung der Nachkommen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Maisstärke
hochdisperses Siliciumdioxid
Magnesiumstearat
Gelatine
Titandioxid (E-171)
Natriumdodecylsulfat
gereinigtes Wasser

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 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-Verbundfolie, transparent, farblos, mit Heißsiegelack an Aluminiumfolie

verschleißt.

Verfügbare Packungsgrößen

Blisterpackungen zu 50 Stück

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Dr. Falk Pharma GmbH
Leinenweberstr. 5
79108 Freiburg
Deutschland
Tel. (0761) 1514-0

8. ZULASSUNGSNUMMER

Z.Nr.: 17053

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 07. Dezember 1981
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 16. August 2016

10. STAND DER INFORMATION

11.2024

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig.