

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ursochol® 300 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoff: Ursodeoxycholsäure, 300 mg
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Weiß, runde und flache Tabletten mit einseitiger Bruchkerbe.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Zur Auflösung/Litholyse von Cholesteringallensteinen der Gallenblase. Die Gallensteine dürfen auf dem Röntgenbild keine Schatten geben, und die Gallenblase muss trotz Gallenstein(en) funktionsfähig sein.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Zur Auflösung von Cholesteringallensteinen beträgt die tägliche Dosis 10 mg Ursodeoxycholsäure pro kg Körpergewicht entsprechend bei

60 kg 2 Tabletten
75 kg 2 ½ Tabletten
90 kg 3 Tabletten

Im Einzelfall ist die exakte Dosis gesondert zu berechnen.

Die Tabletten werden, soweit nicht anders verordnet, abends vor dem Schlafengehen eingenommen.

Die Tabletten sollten unzerkaut mit etwas 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 sonographisch oder röntgenologisch alle 6 Monate überprüft werden.

Für Patienten mit einem Gewicht unter 47 kg bzw. für Patienten, die keine Ursochol® 300 mg Tabletten schlucken können, stehen andere Formulierungen (Suspension) zur Verfügung.

4.3 Gegenanzeigen

Ursochol® 300 mg darf nicht angewendet werden bei:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- akuten Ulkuserkrankungen
- bei entzündlichen Darmerkrankungen und anderen Dünndarm-, Dickdarm- und Leberleiden, die den enterohepatischen Kreislauf der Gallensalze störend beeinflussen (Ileumresektion und Ileostoma, extra- und intrahepatischer Gallenstau, schwere Lebererkrankungen)
- häufigen Gallenkoliken
- röntgendichten, kalzifizierten Gallensteinen

- akuten Entzündungen der Gallenblase und der Gallenwege
- Verschluss der Gallenwege (Choledochus- oder Zystikusverschluss)
- eingeschränkter Kontraktionsfähigkeit der Gallenblase
- wenn die Gallenblase röntgenologisch nicht darstellbar ist.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Ursochol® 300 mg Tabletten sollen nur 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.

Bei Anwendung zur Auflösung von Cholesterin-Gallensteinen:

Eine Voraussetzung für den Beginn einer Therapie mit Ursodeoxycholsäure ist der Cholesterin-Charakter der Gallensteine. Ein verlässliches Kennzeichen ist ihre Röntgenstrahlendurchlässigkeit. Die größte Wahrscheinlichkeit einer Auflösung besteht bei kleinen Gallensteinen in einer funktionsfähigen Gallenblase.

Bei Patienten unter einer Behandlung zur Gallensteinauflösung ist es angebracht, die Wirksamkeit des Arzneimittels alle 6 Monate mittels Cholezystografie oder Echografie zu bestimmen.

Bei röntgenologisch nicht darstellbarer Gallenblase, kalzifizierten Gallensteinen, gestörter Kontraktionsfähigkeit der Gallenblase und bei häufigen Gallenkoliken sollten Ursochol® 300 mg Tabletten nicht angewendet werden.

Frauen im gebärfähigen Alter, die Ursochol® 300 mg Tabletten zur Auflösung von Gallensteinen einnehmen, sollten wirksame nicht-hormonelle Verhütungsmethoden anwenden, da hormonhaltige, orale Kontrazeptiva die Bildung von Gallensteinen fördern können.

In sehr seltenen Fällen wurde eine Dekompensation der Leberzirrhose bei Patienten mit primär biliärer Zirrhose beobachtet, die nach Absetzen der Behandlung teilweise reversibel war.

Bei Diarrhoe ist die Dosis zu reduzieren. In Fällen von anhaltender Diarrhoe sollte die Behandlung abgebrochen werden.

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Ursochol® 300 mg Tabletten nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Ursochol® 300 mg sollte nicht gleichzeitig mit Colestyramin, Colestipol oder aluminiumhydroxidhaltigen Antacida verabreicht werden, da diese Präparate die Ursodeoxycholsäure im Darm binden und damit ihre Resorption und Wirksamkeit verhindern.

Sollte die Einnahme eines Präparates, das einen der Wirkstoffe enthält, notwendig sein, so ist darauf zu achten, dass die Einnahme zeitversetzt mindestens 2 Stunden davor oder danach erfolgt.

Ursodeoxycholsäure kann die Resorption von Ciclosporin aus dem Darm beeinflussen: Daher ist bei Patienten, die mit Ciclosporin behandelt werden, die Ciclosporinkonzentration zu bestimmen und ggf. die Dosierung von Ciclosporin anzupassen.

Östrogene, orale Kontrazeptiva und Cholesterin-senkende Substanzen wie Clofibrat können die Bildung von Gallensteinen fördern und wirken dadurch der Auflösung von Gallensteinen durch Ursodeoxycholsäure entgegen.

In Einzelfällen können Ursochol® 300 mg Tabletten die Resorption von Ciprofloxacin vermindern.

In einer klinischen Studie an gesunden Probanden ergab die gleichzeitige Anwendung von Ursodeoxycholsäure (500 mg/Tag) und Rosuvastatin (20 mg/Tag) einen leicht erhöhten Plasmaspiegel von Rosuvastatin. Die klinische Relevanz dieser Interaktion ist, auch im Hinblick auf andere Statine nicht bekannt.

Es wurde gezeigt, dass Ursodeoxycholsäure die Plasmaspitzenkonzentration (C_{max}) sowie die Fläche unter der Kurve (AUC) des Calciumantagonisten Nitrendipin in gesunden Probanden vermindert. Es wird empfohlen, die Wirkung der gleichzeitigen Anwendung von Nitrendipin und Ursodeoxycholsäure eng zu überwachen und gegebenenfalls die Dosis von Nitrendipin zu erhöhen.

Ebenso wurde eine Verminderung des therapeutischen Effekts von Dapson berichtet. Diese Beobachtungen in Verbindung mit in-vitro-Befunden könnten Hinweise für eine mögliche Induktion von Zytochrom P450 3A Enzymen sein.

Jedoch wurde in einer Interaktionsstudie mit Budesonid, einem bekannten Zytochrom P450 3A Substrat, keine Enzyminduktion beobachtet.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Tierexperimentelle Studien haben keinen Einfluss von Ursodeoxycholsäure auf die Fertilität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Daten zu Auswirkungen auf die Fertilität nach Behandlung mit Ursodeoxycholsäure beim Menschen liegen nicht vor.

Es liegen keine oder nur eine begrenzte Menge an Daten aus der Anwendung von Ursodeoxycholsäure bei schwangeren Frauen vor.

Tierexperimentelle Studien zeigten Reproduktionstoxizität während der frühen Trächtigkeitsphase (siehe Abschnitt 5.3).

Während der Schwangerschaft dürfen Ursochol® 300 mg Tabletten nicht angewendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich. Frauen im gebärfähigen Alter sollten nur bei Anwendung zuverlässiger empfängnisverhütender Maßnahmen behandelt werden:

Ursochol® 300 mg Tabletten



Nicht-hormonelle Empfängnisverhütungsmethoden oder orale Kontrazeptiva mit niedrigem Östrogengehalt werden empfohlen.

Bei Patientinnen, die Ursochol® 300 mg Tabletten jedoch zur Auflösung von Gallensteinen einnehmen, sollten wirksame nicht-hormonelle Verhütungsmethoden angewendet werden, da hormonhaltige, orale Kontrazeptiva die Bildung von Gallensteinen fördern können.

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

Laut wenigen dokumentierten Fällen bei stillenden Frauen sind die Ursodeoxycholsäurespiegel in der Muttermilch sehr niedrig, so dass bei Kindern, die gestillt werden, wahrscheinlich keine Nebenwirkungen zu erwarten sind.

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

Ursochol® 300 mg hat keinen oder nur geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

Sehr häufig ($\geq 1/10$)
Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)
Gelegentlich ($\geq 1/1000$ bis $< 1/100$)
Selten ($\geq 1/10000$ bis $< 1/1000$)
Sehr selten ($< 1/10000$)
Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:

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

Leber- und Gallenerkrankungen:

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

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 Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn, Website: <http://www.bfarm.de>, anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Bei Überdosierungen können Diarrhoen auftreten. Im Allgemeinen sind weitere Symptome einer Überdosierung unwahrscheinlich, da die Ursodeoxycholsäure mit zunehmender

Dosis schlechter resorbiert und deshalb vermehrt fäkal ausgeschieden wird. Spezifische Gegenmaßnahmen können entfallen und die Folgezustände von Durchfall sind symptomatisch mit Flüssigkeits- und Elektrolytausgleich zu behandeln.

Zusätzliche Information für bestimmte Patientengruppen:

Eine Langzeittherapie mit hochdosierter Ursodeoxycholsäure (28–30 mg/kg/Tag) bei Patienten mit primärer sklerosierender Cholangitis (off-label use) wurde mit einer erhöhten Anzahl schwerer Nebenwirkungen in Verbindung gebracht.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Gallensäure zur Litholyse von Cholesteringallensteinen, ATC-Code: A05AA02

Ursodeoxycholsäure kommt in kleinen Mengen in der menschlichen Galle vor. Nach oraler Verabreichung bewirkt sie eine Verminderung der Cholesterinsättigung der Galle und vermutlich durch Dispersion des Cholesterins und Bildung von Flüssigkeitskristallen eine allmähliche Auflösung von Cholesteringallensteinen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Oral verabreichte Ursodeoxycholsäure 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 %. Im Darm erfolgt ein bakterieller Abbau zu 7-Keto-Lithocholsäure und Lithocholsäure. Lithocholsäure ist lebertoxisch und ruft in einer Reihe von Tierarten Leberparenchymschäden hervor. Beim Menschen wird sie nur zu einem geringen Teil resorbiert, dieser Anteil wird in der Leber sulfatiert. Die biologische Halbwertszeit der Ursodeoxycholsäure liegt bei 3,5–5,8 Tagen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

a) Akute Toxizität

Untersuchungen am Tier zur akuten Toxizität haben keine besondere Empfindlichkeit ergeben.

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.

c) Mutagenes und tumorerzeugendes Potential

Langzeituntersuchungen an Maus und Ratte ergaben keine Hinweise auf ein tumorerzeugendes Potential von Ursodeoxycholsäure.

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

d) Reproduktionstoxikologie

In Untersuchungen an Ratten traten nach einer Dosis von 2000 mg Ursodeoxycholsäure/kg Körpergewicht Schwanzfehlbildungen auf. Beim Kaninchen wurden bis zu einer Dosis von 300 mg Ursodeoxycholsäure/kg Körpergewicht keine teratogenen Effekte festgestellt. Ursodeoxycholsäure hatte keinen Einfluss auf die Fertilität bei Ratten und beeinträchtigt nicht die Perinatalentwicklung der Nachkommen.

Es ist nicht bekannt, ob der Wirkstoff in die Muttermilch übergeht.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose, Povidon, Crospovidon, Magnesiumstearat

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre

Dieses Arzneimittel soll nach Ablauf des Verfallsdatums nicht mehr angewendet werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Keine

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Die Tabletten sind in einer PVC-Tiefziehfolie mit Aluminiumdeckfolie eingeschweißt. Ein Blisterstreifen enthält 10 Tabletten.

Ursochol® 300 mg Tabletten werden in Packungen mit 50 und 100 Tabletten in Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Zambon GmbH
Fraunhoferstr. 18 b
82152 Planegg/Martinsried
Telefon: 089/20 00 203 54
Telefax: 089/20 00 203 66

8. ZULASSUNGSNUMMER

37567.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 26. August 1997

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 24. April 2002

10. STAND DER INFORMATION

02.2014