



1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ursofalk® 250mg Kapseln

Ursodesoxycholsäure

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Hartkapsel Ursofalk® 250mg Kapseln enthält 250 mg Ursodesoxycholsäure (UDCA) als wirksamen Bestandteil.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapseln

Aussehen: Weiße, opake Hartgelatinekap-seln, Kapselgröße 0, die ein weißes verdich-tetes Pulver oder Granulat enthalten.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur 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. Die Funktion der Gallenblase darf, trotz Gallensteinen, nicht wesentlich eingeschränkt sein.

Zur Behandlung der Gallenrefluxgastritis.

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

Kinder und Jugendliche

Zur Behandlung einer hepatobiliären Erkrankung im Zusammenhang mit zystischer Fibrose bei Kindern im Alter von 6 Jahren bis unter 18 Jahren.

4.2 Dosierung,

Art und Dauer der Anwendung

Für die Anwendung von Ursofalk® 250mg Kapseln bestehen keine Altersbegrenzungen. Für Patienten mit einem Gewicht unter 47 kg bzw. für Patienten, die keine Ursofalk® 250mg Kapseln schlucken können, steht Ursofalk® 250mg/5ml Suspension zur Verfügung.

Folgende tägliche Dosis wird für die verschiedenen Indikationen empfohlen:

Zur Auflösung von Cholesterin-Gallensteinen

Ca. 10 mg UDCA pro kg Körpergewicht entsprechend

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

Die Hartkapseln sollen abends vor dem Schlafengehen 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 sonografisch oder röntgenologisch alle 6 Monate

Tabelle 1

Körpergewicht (kg)	Ursofalk® 250mg Kapseln			
	erste 3 Monate			danach
	morgens	mittags	abends	abends (1 × täglich)
47–62	1	1	1	3
63–78	1	1	2	4
79–93	1	2	2	5
94–109	2	2	2	6
über 110	2	2	3	7

Tabelle 2

Körpergewicht KG (kg)	Tagesdosis (mg/kg KG)	Ursofalk® 250mg 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

überprüft werden. Bei den Nachuntersuchungen sollte darauf geachtet werden, ob zwischenzeitlich eine Verkalkung der Steine aufgetreten ist. Sollte dies der Fall sein, ist die Behandlung zu beenden.

Zur Behandlung der Gallenrefluxgastritis

1 × täglich 1 Hartkapsel Ursofalk® 250mg Kapseln abends vor dem Schlafengehen unzerkaut mit etwas Flüssigkeit einnehmen.

Zur Behandlung der Gallenrefluxgastritis sollten Ursofalk® 250mg Kapseln in der Regel 10–14 Tage eingenommen werden. Im Allgemeinen richtet sich die Dauer der Anwendung nach dem Krankheitsverlauf. Über die Dauer der Anwendung im Einzelnen entscheidet der behandelnde Arzt.

Zur Behandlung der PBC

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

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

Siehe Tabelle 1 oben.

Die Hartkapseln sollen unzerkaut mit etwas Flüssigkeit eingenommen werden. Ursofalk® 250mg Kapseln müssen regelmäßig eingenommen werden.

Die Anwendung von Ursofalk® 250mg Kapseln bei PBC ist zeitlich nicht begrenzt.

Bei Patienten mit PBC kann in seltenen Fällen zu Beginn der Behandlung eine Verschlechterung der klinischen Symptome, z. B. eine Verstärkung des Juckreizes auf-

treten. In diesem Fall sollte die Therapie zunächst mit 1 Hartkapsel Ursofalk® 250mg Kapseln täglich fortgeführt werden. Anschließend sollte die Dosis schrittweise erhöht werden (Erhöhung der täglichen Dosis wöchentlich um 1 Hartkapsel), bis die im jeweiligen Dosierschema vorgesehene Dosis wieder erreicht ist.

Kinder und Jugendliche

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

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

Siehe Tabelle 2 oben.

4.3 Gegenanzeigen

Ursofalk® 250mg Kapseln sollten 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

Ursofalk® 250mg 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 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 PBC. Außerdem wird rechtzeitig erkannt, ob ein Patient mit PBC 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, sollte abhängig von der Steingröße 6–10 Monate nach Behandlungsbeginn eine Darstellung der Gallenblase (orale Cholezystografie) mit Übersichts- und Schlussschritten im Stehen und im Liegen (Ultraschallverlaufkontrolle) durchgeführt werden.

Bei röntgenologisch nicht darstellbarer Gallenblase, kalzifizierten Gallensteinen, gestörter Kontraktionsfähigkeit der Gallenblase und bei häufigen Gallenkoliken sollten Ursofalk® 250mg Kapseln nicht angewendet werden.

Patientinnen, die Ursofalk® 250mg Kapseln zur Auflösung von Gallensteinen einnehmen, sollten wirksame nichthormonelle 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 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 können sich klinische Symptome (z. B. Juckreiz) in seltenen Fällen zu Beginn der Behandlung verstärken. In diesem Fall sollte die Dosis auf 1 Kapsel Ursofalk® 250mg Kapseln täglich reduziert werden. Danach sollte die Dosis, wie in Abschnitt 4.2 beschrieben, schrittweise wieder erhöht werden.

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Ursofalk® 250mg Kapseln sollten 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,

mindestens 2 Stunden davor oder danach erfolgt.

Ursofalk® 250mg Kapseln können Auswirkungen auf die Resorption von Ciclosporin aus dem Darm haben. Bei Patienten, die unter einer Ciclosporin-Therapie stehen, sollte daher die Ciclosporin-Konzentration im Blut durch den Arzt überprüft und ggf. eine Anpassung der Ciclosporin-Dosis vorgenommen werden.

In Einzelfällen können Ursofalk® 250mg Kapseln 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 UDCA bei gesunden Probanden die Plasmaspitzenkonzentrationen (C_{max}) sowie die Fläche unter der Kurve (AUC) des Calciumantagonisten Nitrendipin vermindert. Bei gleichzeitiger Anwendung von Nitrendipin und UDCA 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 UDCA sein. In einer gut geplanten klinischen Interaktionsstudie mit Budesonid, einem bekannten Zytochrom P450 3A Substrat, wurde jedoch keine Induktion durch UDCA beobachtet.

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

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

Es liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von UDCA bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität während der frühen Trächtigkeitsphase gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Während der Schwangerschaft dürfen Ursofalk® 250mg Kapseln nicht angewendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich. Frauen im gebärfähigen Alter sollten nur bei Anwendung von zuverlässigen empfängnisverhütenden Maßnahmen behandelt werden: Nichthormonelle Empfängnisverhütungsmethoden oder orale Kontrazeptiva mit niedrigem Östrogengehalt werden empfohlen. Bei Patienten, die Ursofalk® 250mg Kapseln 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 der Behandlung muss das mögliche Bestehen einer Schwangerschaft ausgeschlossen werden.

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

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

Ursofalk® 250mg Kapseln haben 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/nicht bekannt ($< 1/10.000$ /Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

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

Sehr selten kam es bei der Behandlung der PBC zu schweren rechtsseitigen Oberbauchbeschwerden.

Leber- und Gallenerkrankungen

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

Bei der Therapie der PBC 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 dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
 Abt. Pharmakovigilanz
 Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
 53175 Bonn
 www.bfarm.de

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Bei Überdosierungen können Diarrhöen 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 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

UDCA kommt in geringen Mengen in der menschlichen Galle vor.

Nach oraler Verabreichung bewirkt UDCA 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 UDCA bei Leber- und cholestatischen Erkrankungen beruht nach bisherigen Erkenntnissen vermutlich auf einem relativen Austausch lipophiler, detergentenartig wirkender, toxischer Gallensäuren gegen die hydrophile, zytoprotektive, untoxische UDCA, 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 UDCA bei pädiatrischen Patienten mit zystischer Fibrose im Zusammenhang mit hepatobiliären Erkrankungen (CFAHD) zur Verfügung. Es wurde nachgewiesen, dass die Behandlung mit UDCA 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 UDCA sollte sofort nach der Diagnosestellung eingeleitet werden, um ihre Wirksamkeit zu verbessern.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Oral verabreichte UDCA 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 UDCA in der Leber fast vollständig mit den Aminosäuren Glycin und Taurin konjugiert und dann biliär ausge-

schieden. 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 und dann wieder biliär und schließlich fäkal ausgeschieden.

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 Potenzial

Langzeituntersuchungen an Maus und Ratte ergaben keine Hinweise auf ein karzinogenes Potenzial von UDCA. In-vitro- und in-vivo-Tests zur genetischen Toxizität von UDCA verliefen negativ.

d) Reproduktionstoxizität

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

1. Gelatine
2. Hochdisperses Siliciumdioxid
3. Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]
4. Maisstärke
5. Natriumdodecylsulfat
6. Titandioxid (E 171)
7. 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-Folie, transparent, farblos, mit Heißsiegellack an Aluminiumfolie verschweißt

Packungsgrößen

Originalpackungen mit 50 **N 2** und 100 **N 3** Hartkapseln

Klinikpackung mit 200 (4 × 50) Hartkapseln

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen

7. INHABER DER ZULASSUNG

DR. FALK PHARMA GmbH
Leinenweberstr. 5
79108 Freiburg
Germany
Tel.: 0761/1514-0
Fax: 0761/1514-321
E-Mail: zentrale@drfalkpharma.de
www.drfalkpharma.de

8. ZULASSUNGSNUMMER

Zul.-Nr.: 39200.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/ VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 15.03.99
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 12.03.2007

10. STAND DER INFORMATION

September 2018

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt