

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Tillhepo 250 mg Hartkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Kapsel enthält 250 mg Ursodesoxycholsäure.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel.

Gelbe Kapsel, ca. 8 × 22 mm.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Tillhepo ist indiziert für:

- die Auflösung von Cholesterin-Gallensteinen in der Gallenblase. Die Gallensteine dürfen auf dem Röntgenbild keine Schatten geben und sollten einen Durchmesser von weniger als 15 mm aufweisen. Die Gallenblase muss trotz der Gallensteine funktionieren.
- die Behandlung der Gallenrefluxgastritis.
- die Behandlung der primär biliäre Zirrhose (PBC) bei Patienten ohne dekompensierte Leberzirrhose.

Kinder und Jugendliche:

Hepatobiliäre Erkrankung im Zusammenhang mit zystischer Fibrose bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis unter 18 Jahren.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Es bestehen keine Altersbeschränkungen für die Verwendung von Tillhepo bei der Behandlung von PBC und bei der Auflösung von röntgenstrahlendurchlässigen Gallensteinen. Für Patienten mit einem Gewicht von weniger als 47 kg oder für Patienten, die Tillhepo nicht schlucken können, sind andere Darreichungsformen mit Ursodesoxycholsäure (z. B. orale Suspension) verfügbar.

Zur Auflösung symptomatischer röntgennegativer Gallensteine mit oder ohne vorherige(r) extrakorporale(r) Stoßwellenlithotripsie.

Erwachsene: Die übliche Dosis beträgt 8–12 mg pro kg Körpergewicht täglich und ist abends wie folgt einzunehmen:

Siehe Tabelle 1

Die Kapseln sollen unzerkaut mit etwas Flüssigkeit eingenommen werden. Es ist darauf zu achten, dass sie regelmäßig eingenommen werden.

Die Behandlung von Gallensteinen mit Ursodesoxycholsäure erfordert eine funktionierende Gallenblase.

Die erforderliche Zeitspanne für die Auflösung von Gallensteinen beträgt im Allgemeinen 6–24 Monate. Wenn die Gallensteine nach 12 Monaten nicht kleiner geworden sind, sollte die Behandlung beendet werden. Der Behandlungserfolg sollte alle 6 Monate sonographisch oder röntgenologisch überprüft werden. Bei Nachuntersuchungen sollte auch überprüft werden, ob es in der Zwischenzeit zu einer Verkalkung der Steine

gekommen ist. Ist dies der Fall, sollte die Behandlung beendet werden.

Zur Behandlung der Gallenrefluxgastritis

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

Zur Behandlung der Gallenrefluxgastritis sollten Tillhepo 250 mg 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 symptomatischen Behandlung der primär biliären Cholangitis (PBC):

Die Tagesdosis ist vom Körpergewicht abhängig und liegt zwischen 3 und 7 Hartkapseln (12–16 mg/kg Körpergewicht) pro Tag.

Während der ersten 3 Monate der Behandlung sollte Tillhepo in über den Tag verteilten Dosen eingenommen werden. Mit Verbesserung der Leberwerte kann die Tagesdosis einmal täglich abends eingenommen werden.

Siehe Tabelle 2

Die Kapseln sollen unzerkaut mit etwas Flüssigkeit eingenommen werden. Es ist darauf zu achten, dass sie regelmäßig eingenommen werden.

Die Anwendung von Tillhepo bei PBC ist zeitlich nicht begrenzt.

In seltenen Fällen können sich die klinischen Symptome zu Beginn der Behandlung verschlechtern, z. B. verstärkter Juckreiz. In diesem Fall sollte die Behandlung zunächst mit einer 250 mg Kapsel täglich fortgesetzt werden. Anschließend sollte die Dosis schrittweise erhöht werden (wöchentliche Erhöhung der Tagesdosis um eine 250 mg Kapsel), bis die im jeweiligen Dosierungsschema vorgesehene Dosierung wieder erreicht ist.

Kinder und Jugendliche

Kinder und Jugendliche mit zystischer Fibrose (von 6 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 3 auf Seite 2

Die Kapseln sollen unzerkaut mit etwas Flüssigkeit eingenommen werden. Es ist darauf zu achten, dass sie regelmäßig eingenommen werden.

Für Kinder, die Tillhepo nicht schlucken können, sind andere Darreichungsformen mit Ursodesoxycholsäure (z. B. Suspension zum Einnehmen) verfügbar.

Art der Anwendung

Zur oralen Verabreichung.

4.3 Gegenanzeigen

Tillhepo sollte nicht angewendet werden bei Patienten mit:

- Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff, anderen Gallensäuren oder einem der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- akuter Entzündung der Gallenblase oder der Gallenwege
- Verschluss der Gallenwege (Verschluss des Hauptgallengangs (Ductus choledochus) oder Gallenblasengangs (Ductus cysticus))
- häufig auftretenden Gallenkoliken
- röntgendichten, kalzifizierten Gallensteinen
- eingeschränkter Kontraktionsfähigkeit der Gallenblase

Kinder und Jugendliche

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

Tabelle 1

Körpergewicht (kg)	Tillhepo 250 mg Hartkapseln	
	Tagesdosis in mg	
	Abends	Tagesdosis in Hartkapseln Abends
50–62	500	2
63–85	750	3
86–120	1000	4

Tabelle 2

Körpergewicht (kg)	Tagesdosis (mg/kg Körpergewicht)	Tillhepo 250 mg Hartkapseln			
		Dosierung während der ersten 3 Monate			Dosierung nach den ersten 3 Monaten
		Morgens	Mittags	Abends	Abends (1× 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

Tabelle 3

Körpergewicht (kg)	Tagesdosis (mg/kg Körpergewicht)	Tillhepo 250 mg Hartkapseln		
		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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Tillhepo sollte nur unter ärztlicher Aufsicht eingenommen werden.

Während der ersten 3 Monate der Behandlung sollten die Leberfunktionsparameter ASAT (SGOT), ALAT (SGPT) und γ -GT vom Arzt alle 4 Wochen, danach alle 3 Monate 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 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, sollte abhängig von der Steingröße 6–10 Monate nach Behandlungsbeginn eine Darstellung der Gallenblase (orale Cholezystografie) mit Übersichts- und Schlussaufnahmen im Stehen und im Liegen (Ultraschallverlaufskontrolle) durchgeführt werden.

Bei röntgenologisch nicht darstellbarer Gallenblase, kalzifizierten Gallensteinen, gestörter Kontraktionsfähigkeit der Gallenblase oder bei häufigen Gallenkoliken, sollte Tillhepo nicht angewendet werden.

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

Bei Anwendung zur Behandlung der primär biliären Cholangitis im Spätstadium:

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

Bei Patienten mit primär biliärer Cholangitis können sich klinische Symptome (z. B. Juckreiz) in seltenen Fällen zu Beginn der Behandlung verstärken. In diesem Fall sollte die Behandlung zunächst mit einer 250 mg Kapsel täglich fortgesetzt und anschließend schrittweise bis zur empfohlenen täglichen

Dosierung, wie in Abschnitt 4.2 beschrieben, erhöht werden.

Bei Durchfall ist die Dosis zu reduzieren und bei anhaltendem Durchfall muss die Behandlung abgebrochen werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Tillhepo sollte nicht gleichzeitig mit Colestyramin, Colestipol oder Antazida, die Aluminiumhydroxid und/oder Smektit (Aluminiumoxid) enthalten, verabreicht werden, da diese Präparate Ursodesoxycholsäure im Darm binden und dadurch ihre Resorption und Wirksamkeit verhindern. Sollte die Einnahme eines Präparates, das einen dieser Wirkstoffe enthält, notwendig sein, muss dieses zeitversetzt, mindestens zwei Stunden vor oder nach der Einnahme von Tillhepo, eingenommen werden.

Tillhepo kann die Resorption von Ciclosporin aus dem Darm beeinträchtigen. Bei Patienten, die eine Behandlung mit Ciclosporin erhalten, sollte daher die Konzentration dieses Wirkstoffs im Blut kontrolliert werden und, wenn nötig eine Anpassung der Ciclosporin-Dosis vorgenommen werden.

In Einzelfällen kann Tillhepo die Resorption von Ciprofloxacin vermindern.

Es wurde gezeigt, dass Ursodesoxycholsäure bei gesunden Probanden die Plasmaspitzenkonzentrationen C_{max} und die Fläche unter der Kurve (AUC) des Calciumantagonisten Nitrendipin vermindert. Bei gleichzeitiger Anwendung von Nitrendipin und Ursodesoxycholsäure wird eine engmaschige Überwachung empfohlen. Möglicherweise ist eine Erhöhung der Nitrendipin-Dosis erforderlich. Ebenso wurde eine Verminderung des therapeutischen Effekts von Dapsone berichtet. In Verbindung mit *in-vitro*-Daten könnten diese Beobachtungen auf eine potenzielle Induktion von Cytochrom-P450 3A-Enzymen durch Ursodesoxycholsäure hinweisen. Allerdings wurde in einer gut konzeptionierten Wechselwirkungsstudie mit Budesonid, einem bekannten Cytochrom-P450 3A-Substrat, keine Induktion beobachtet.

Östrogene und blutcholesterinsenkende Mittel wie Clofibrat erhöhen die hepatische Cholesterinsekretion und können so die biliäre Lithiasis fördern und dadurch der Auf-

lösung von Gallensteinen durch Ursodesoxycholsäure entgegenwirken.

Eine klinische Studie an gesunden Probanden, die gleichzeitig Ursodesoxycholsäure (500 mg/Tag) und Rosuvastatin (20 mg/Tag) einnahmen, führte zu einem erhöhten Plasmaspiegel von Rosuvastatin. Die klinische Relevanz dieser Wechselwirkung ist, auch im Hinblick auf andere Statine nicht bekannt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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

Frauen im gebärfähigen Alter sollten nur dann behandelt werden, wenn sie zuverlässige Verhütungsmethoden anwenden: nicht-hormonelle Empfängnisverhütungsmethoden oder orale Kontrazeptiva mit niedrigem Östrogengehalt werden empfohlen. Allerdings sollten bei Patientinnen, die Tillhepo für die Auflösung von Gallensteinen einnehmen, wirksame nicht-hormonelle Verhütungsmittel angewendet werden, da hormonelle orale Kontrazeptiva die Bildung von Gallensteinen fördern können. Vor Beginn der Behandlung muss das mögliche Bestehen einer Schwangerschaft ausgeschlossen werden.

Stillzeit

Laut wenigen dokumentierten Fällen stillender Frauen sind die Ursodesoxycholsäurespiegel in der Muttermilch sehr niedrig, so dass bei Säuglingen, die gestillt werden, wahrscheinlich keine schädlichen Reaktionen zu erwarten sind.

Fertilität

Tierexperimentelle Studien haben keinen Einfluss von Ursodesoxycholsäure auf die Fertilität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Humandaten zu den Auswirkungen einer Behandlung mit Ursodesoxycholsäure auf die Fertilität sind nicht verfügbar.

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

Tillhepo 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 zugrunde gelegt:

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)

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

In klinischen Studien wurde häufig von brei-förmigem Stuhl oder Durchfall während der Behandlung mit Ursodesoxycholsäure berichtet.

Sehr selten traten bei der Behandlung von primär biliärer Cholangitis starke Schmerzen im rechten Oberbauch auf.

Leber- und Gallenerkrankungen

Unter der Behandlung mit Ursodesoxycholsäure kann in sehr seltenen Fällen eine Verkalkung der Gallensteine auftreten.

Bei der Therapie der primär biliären Cholangitis im fortgeschrittenen Stadium wurde in sehr seltenen Fällen eine Dekompensation der Leberzirrhose beobachtet, die sich nach Absetzen der Behandlung teilweise zurückbildete.

Erkrankungen der Haut und des subkutanen Gewebes

Sehr selten kann Urtikaria auftreten.

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, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Bei einer Überdosierung kann es zu Durchfall kommen. Im Allgemeinen sind weitere Symptome einer Überdosierung unwahrscheinlich, da sich die Resorption von Ursodesoxycholsäure mit steigender Dosierung verringert, und diese daher vermehrt mit dem Stuhl ausgeschieden wird.

Es sind keine spezifischen Gegenmaßnahmen erforderlich und Folgewirkungen von Durchfall sollten symptomatisch durch Wiederherstellung des Flüssigkeits- und Elektrolythaushalts behandelt werden.

Zusätzliche Informationen über bestimmte Patientengruppen

Die Langzeitanwendung von hochdosierter Ursodesoxycholsäure (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: Gallensäure und Derivate, ATC-Code: A05AA02.

Ursodesoxycholsäure ist eine hydrophile Gallensäure, die in geringen Konzentrationen in der menschlichen Galle vorkommt.

Bei Patienten mit röntgennegativen Gallensteinen erhöht der Zusatz von Ursodesoxycholsäure die Löslichkeit von Cholesterin in der Galle.

Dies wird durch eine Erhöhung sowohl der Ursodesoxycholsäure in der Galle als auch des gesamten Gallenvolumens erreicht. Darüber hinaus senkt Ursodesoxycholsäure die Resorption von Cholesterin im Darm.

Bei der Behandlung von Patienten mit primär biliärer Cholangitis wurden mehrere verschiedene Mechanismen gezeigt. Eine Änderung der Zusammensetzung der Galle mit einer Reduktion toxischer, endogener, hauptsächlich lipophiler Gallensäuren bei Erhöhung der Ursodesoxycholsäure gelten dabei als wichtigste Faktoren. Zusätzlich wird der Gallenfluss stimuliert, was zu einem schnelleren Umsatz der Gallensäuren führt. Die intestinale Post-Resorption von z. B. Cholsäure und anderen Gallensäurestoffwechselprodukten wird reduziert. *In-vitro* hat Ursodesoxycholsäure auch eine direkte Schutzwirkung auf Hepatozyten.

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 vermindert, das Fortschreiten histologischer Schäden aufhalten und sogar hepatobiliäre Veränderungen umkehren kann, wenn sie in einem frühen Stadium von CFAHD erfolgt. Die Behandlung mit Ursodesoxycholsäure sollte sofort nach der Diagnosestellung CFAHD eingeleitet werden, um ihre Wirksamkeit zu verbessern.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Oral verabreichte Ursodesoxycholsäure wird im Jejunum und oberen Teil des Ileums durch passiven, im terminalen Ileum durch aktiven Transport schnell resorbiert.

Der Resorptionsgrad ist dosisabhängig und nimmt mit zunehmender Dosierung ab. Nach der Resorption wird die Gallensäure in der Leber nahezu vollständig mit den Aminosäuren Glycin und Taurin konjugiert und anschließend mit der Galle ausgeschieden. Die First-Pass-Metabolisierung in der Leber liegt im Bereich von 50–75 %.

In Abhängigkeit von der Tagesdosis und der Grunderkrankung bzw. dem Zustand der Leber reichert sich die hydrophile Ursodesoxycholsäure in der Galle an. Gleichzeitig wurde eine relative Abnahme anderer, lipophiler Gallensäuren beobachtet.

Darmbakterien bewirken den unvollständigen Abbau zu 7-Ketolithocholsäure und Lithocholsäure.

Die biologische Halbwertszeit von Ursodesoxycholsäure beträgt 3,5 bis 5,8 Tage.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Nicht-klinische Daten zur Toxizität bei einmaliger und wiederholter Gabe, zur Genotoxizität und zum kanzerogenen Potential lassen keine besonderen Gefahren für Menschen erkennen. Hepatotoxische Effekte einschließlich funktionellen Veränderungen (z. B. Leberenzymveränderungen) sowie mor-

phologische Veränderungen wie Gallengangsproliferation, portalen Entzündungsherden und hepatozellulären Nekrosen wurden bei Affen beobachtet, denen hohe Dosierungen von Ursodesoxycholsäure verabreicht wurden. Diese toxischen Effekte sind höchstwahrscheinlich auf Lithocholsäure, einen Metaboliten der Ursodesoxycholsäure, zurückzuführen, die bei Affen, anders als beim Menschen, nicht entgiftet wird (siehe Abschnitt 5.2).

Die klinische Erfahrung mit den therapeutischen Indikationen weist darauf hin, dass die hepatotoxischen Effekte beim Menschen nicht relevant sind.

Reproduktionsstudien an Tieren haben bei Kaninchen embryotoxische Effekte von Ursodesoxycholsäure (ab einer Dosis von 100 mg/kg) und teratogene Effekte (Schwanzaplasien) bei Ratten bei einer Dosierung von 2000 mg/kg gezeigt. Fertilität und peri-/postnatale Entwicklung des Nachwuchses wurden bei Ratten nicht beeinträchtigt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**6.1 Liste der sonstigen Bestandteile****Kapselinhalt:**

Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich]
Maisstärke
Hochdisperses Siliciumdioxid

Kapselhülle:

Titandioxid (E 171)
Eisenoxid (E 172)
Gelatine

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

Blisterpackung (PVC/Aluminium): 25, 50, 75, 100 Kapseln.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Handel gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Tillotts Pharma GmbH
Warmbacher Straße 80
79618 Rheinfelden
Deutschland
Tel. Nr.: +49 7623 96651-979
E-Mail: tpgmbh@tillotts.com

8. ZULASSUNGSNUMMER

99663.00.00

Tillhepo 250 mg Hartkapseln

Tillotts Pharma

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER
ZULASSUNG**

15.07.2019

10. STAND DER INFORMATION

Juni 2020

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt