

## **Fachinformation**

### **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

Weißes Gelatinehartkapseln, die weißes oder fast weißes Pulver beinhaltet.

### **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 einer Gallenrefluxgastritis.

Zur symptomatischen Behandlung der primär biliären Cholangitis (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 Ursonorm 250 mg Hartkapseln bestehen keine Altersbegrenzungen. Ursonorm 250 mg Hartkapseln sind geeignet für Patienten mit einem Gewicht von 47 kg und mehr.

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 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, abhängig von der Steingröße und Zusammensetzung. 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 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 x täglich eine Kapsel Ursonorm 250 mg Hartkapseln abends vor dem Schlafengehen unzerkaut mit etwas Flüssigkeit einnehmen.

Zur Behandlung der Gallenrefluxgastritis sollten Ursonorm 250 mg Hartkapseln 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 ( $14 \pm 2$  mg Ursodesoxycholsäure pro kg Körpergewicht).

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

Körpergewicht (kg)	Ursonorm 250 mg Hartkapseln				
	erste 3 Monate			danach	
	morgens	mittags	abends	abends (1 x 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	

Die Hartkapseln sollen unzerkaut mit etwas Flüssigkeit eingenommen werden. Die Einnahme muss regelmäßig erfolgen.

Die Anwendung von Ursonorm 250 mg Hartkapseln bei PBC ist zeitlich nicht begrenzt.

Bei Patienten mit primär biliärer Cholangitis kann in seltenen Fällen zu Beginn der Behandlung eine Verschlechterung der klinischen Symptome, z.B. eine Verstärkung des Juckreizes auftreten. In diesem Fall sollte die Therapie zunächst mit einer Ursonorm 250 mg Hartkapsel täglich fortgeführt werden. Anschließend sollte die Dosis schrittweise erhöht werden (Erhöhung der täglichen Dosis 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 unter 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

Für Patienten, die Ursonorm 250 mg Hartkapseln, nicht schlucken können stehen andere Formulierungen (Suspension) mit Ursodeoxycholsäure zur Verfügung.

### 4.3 Gegenanzeigen

Ursonorm 250 mg Hartkapseln 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

Ursonorm 250 mg Hartkapseln sollen unter ärztlicher Kontrolle eingenommen werden.

In den ersten 3 Monaten der Behandlung sollen die Leberparameter AST (SGOT), ALT (SGPT) und  $\gamma$ -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 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 Schlusssaufnahmen im Stehen und im Liegen (Ultraschallverlaufskontrolle) durchgeführt werden.

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

Patientinnen, die Ursonorm 250 mg Hartkapseln zur Auflösung von Gallensteinen einnehmen, sollten 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 sollte die Dosis auf eine Ursonorm 250 mg Hartkapsel täglich reduziert werden und danach, wie in Abschnitt 4.2 beschrieben, schrittweise wieder erhöht werden.

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

#### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Ursonorm 250 mg Hartkapseln sollten nicht gleichzeitig mit Colestyramin, Colestipol oder Aluminiumhydroxid- und/oder Smektit- (Tonerde-)haltigen Antazida verabreicht werden, 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 250 mg Hartkapseln erfolgen.

Ursonorm 250 mg Hartkapseln 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 Ursonorm 250 mg Hartkapseln 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<sub>max</sub>) 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 eine begrenzte Menge an Daten aus der Anwendung von Ursodesoxycholsäure bei Schwangeren vor.

Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität während der frühen Trächtigkeitsphase gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Während der Schwangerschaft dürfen Ursonorm 250 mg Hartkapseln nicht angewendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich.

Frauen im gebärfähigen Alter sollten nur dann behandelt werden, wenn sie zuverlässige empfängnisverhütende Maßnahmen anwenden: Nicht-hormonelle Empfängnisverhütungsmethoden oder orale Kontrazeptiva mit niedrigem Östrogengehalt werden empfohlen. Allerdings sollten bei Patientinnen, die Ursonorm 250 mg Hartkapseln zur Auflösung von Gallensteinen einnehmen,

wirksame nicht-hormonelle Verhütungsmethoden angewendet werden, da hormonelle, orale Kontrazeptiva die Bildung von Gallensteinen fördern können.

Vor Beginn der Behandlung muss das mögliche Bestehen einer Schwangerschaft ausgeschlossen werden. 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 wahrscheinlich sind bei gestillten Säuglingen keine schädlichen Reaktionen zu erwarten.

#### Fertilität

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

### **4.7 Effects on ability to drive and use machines**

Ursonorm 250 mg Hartkapseln 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 ( $\geq 1/100, < 1/10$ )

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 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 dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn, Website: [www.bfarm.de](http://www.bfarm.de) anzuzeigen.

### **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.

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, detergenzienartig 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 sollte sofort nach der Diagnosestellung eingeleitet werden, 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

Tierexperimentelle Studien 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 morphologischen Veränderungen wie Gallengangsproliferationen, portalen Entzündungsherden und hepatozellulären 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.

#### Karzinogenes 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-/postnatale Entwicklung der Nachkommen.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Maisstärke  
Vorverkleisterte Maisstärke  
Hochdisperses Siliciumdioxid  
Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]  
Gelatine  
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, Karton.

Packungsgrößen: 10, 30, 50, 60, 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**

87144.00.00

#### **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 16 Februar 2018

#### **10. STAND DER INFORMATION**

04.2019

#### **11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig