

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ursonorm 400 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 400 mg Ursodesoxycholsäure (UDCA) als wirksamen Bestandteil. Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Fast weiße, runde, bikonvexe Filmtabletten mit beidseitiger Bruchkerbe und einem Durchmesser von ca. 12 mm.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

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 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 und Art der Anwendung

Für die Anwendung von Ursonorm 400 mg Filmtabletten bestehen keine Altersbegrenzungen. Ursonorm 400 mg Filmtabletten sind geeignet für Patienten mit einem Gewicht von 47 kg und mehr. Für Patienten mit einem Gewicht unter 47 kg bzw. für Patienten, die Ursonorm 400 mg Filmtabletten, nicht schlucken können stehen andere Formulierungen (Suspension) mit Ursodeoxycholsäure zur Verfügung.

Folgende tägliche Dosis wird für die verschiedenen Indikationen empfohlen:

Zur Auflösung von Cholesterin-Gallensteinen

Ca. 10 mg Ursodesoxycholsäure pro kg Körpergewicht entsprechend:

bis 50 kg	1 Filmtablette
51 bis 70 kg	1 ½ Filmtabletten
71 bis 90 kg	2 Filmtabletten

91 bis 110 kg	2 ½ Filmtabletten
über 110 kg	3 Filmtabletten

Die Filmtabletten 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 symptomatischen Behandlung der primär biliären Cholangitis (PBC):

Die Tagesdosis ist vom Körpergewicht abhängig und liegt zwischen 2 und 4 Filmtabletten (14 ± 2 mg Ursodesoxycholsäure pro kg Körpergewicht).

Während der ersten 3 Monate der Behandlung sollten Ursonorm 400 mg Filmtabletten über den Tag verteilt eingenommen werden. Mit Verbesserung der Leberwerte kann die Tagesdosis einmal täglich abends eingenommen werden.

Körpergewicht (kg)	Ursonorm 400 mg Filmtabletten			
	erste 3 Monate			danach
	morgens	mittags	abends	abends (1 × täglich)
47-50	½	½	½	1 ½
51-62	½	½	1	2
63-78	½	½	1 ½	2 ½
79-93	½	1	1 ½	3
94-109	1	1	1 ½	3 ½
über 110	1	1	2	4

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

Die Anwendung von Ursonorm 400 mg Filmtabletten 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 halben Ursonorm 400 mg Filmtablette täglich fortgeführt werden. Anschließend sollte die Dosis schrittweise erhöht werden (Erhöhung der täglichen Dosis wöchentlich um eine halbe Filmtablette), 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	Tagesdosis	Ursonorm 400 mg Filmtabletten
----------------------	-------------------	--------------------------------------

[kg]	(mg/kg KG)	morgens	mittags	abends
20 - 23	17-20	½	--	½
24 – 32	19-25	½	½	½
33 – 39	21-24	½	½	1
40 – 49	20-25	½	½	1½
50 – 59	20-24	½	1	1½
60 – 69	20-23	1	1	1½
70 – 79	20-23	1	1½	1½
80 – 89	20-23	1½	1½	1½
90 – 99	20-22	1½	1½	2
100 – 109	20-22	1½	2	2
>110	≤22	2	2	2

4.3 Gegenanzeigen

Ursonorm 400 mg Filmtabletten sollte nicht angewendet werden bei Patienten mit:

- Überempfindlichkeit gegenüber Gallensäuren oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- akuten Entzündungen der Gallenblase und der Gallenwege
- Verschluss der Gallenwege (Choledochus- oder Zystikusverschluss)
- häufig vorkommenden Gallenkoliken
- röntgendichten, kalzifizierten Gallensteinen
- eingeschränkter Kontraktionsfähigkeit der Gallenblase.

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 400 mg Filmtabletten sollen unter ärztlicher Kontrolle eingenommen 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 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 400 mg Filmtabletten nicht angewendet werden.

Patientinnen, die Ursonorm 400 mg Filmtabletten 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 mit einer halben Ursonorm 400 mg Filmtablette 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.

Ursonorm 400 mg Filmtabletten enthalten Natrium (Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A))

Dieses Arzneimittel enthält Natrium, aber weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Filmtablette, d.h., es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Ursonorm 400 mg Filmtabletten 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 400 mg Filmtabletten erfolgen.

Ursonorm 400 mg Filmtabletten 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 400 mg Filmtabletten 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_{max}) 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 Trächtigsphase gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Während der Schwangerschaft dürfen Ursosorm 400 mg Filmtabletten 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 Ursosorm 400 mg Filmtabletten 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.

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 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Ursosorm 400 mg Filmtabletten 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

Häufig: 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

Sehr selten: Verkalkung von Gallensteinen, Dekompensation der Leberzirrhose (bei Patienten mit primär biliärer Cholangitis im fortgeschrittenen Krankheitsstadium), die sich nach Absetzen der Therapie teilweise zurückbildete.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Sehr selten: Urtikaria.

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 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, Gallensäuren und Derivate, 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, detergentienartig 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 Fibrosis

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

Resorption

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%.

Verteilung

Nach der intestinalen Resorption gelangt Ursodesoxycholsäure in den Portalkreislauf und wird dann von den Hepatozyten aufgenommen.

Biotransformation

Die Ursodesoxycholsäure wird 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.

Elimination

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

Tablettenkern

Maisstärke

Vorverkleisterte Stärke (Mais)

Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph. Eur)
Hochdisperses Siliciumdioxid
Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]

Filmüberzug
Hypromellose
Titandioxid (E171)
Macrogol 400

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 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, 20, 30, 50, 60, 90 oder 100 Filmtabletten.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

PRO.MED.CS Praha a.s.
Telčská 377/1, Michle
140 00 Praha 4
Tschechische Republik

8. ZULASSUNGSNUMMER

2205526.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

22.11.2021

10. STAND DER INFORMATION

09/2023

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig