

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ursodeoxycholsäure Strides 250 mg Hartkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Gelatine-Hartkapsel enthält 250 mg Ursodeoxycholsäure.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel

Weißer Hartgelatine-Kapseln (Größe "0"), die ein weißes bis cremefarbenes Pulver enthalten.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

- Behandlung der primär biliären Zirrhose (PBC) bei Patienten ohne dekompensierte Leberzirrhose.
- Zur Auflösung von röntgendurchlässigen Cholesterin-Gallensteinen mit einem Durchmesser unter 15 mm bei funktionsfähiger Gallenblase, für die keine chirurgische Behandlung indiziert ist.
- Kinder und Jugendliche: Leber- und Gallenerkrankungen bei Kindern mit Mukoviszidose im Alter von 6 Jahren bis unter 18 Jahren.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Für die Anwendung von Ursodeoxycholsäure Strides 250 mg Hartkapseln bestehen keine Altersbegrenzungen. Für Patienten mit einem Gewicht unter 47 kg bzw. für Patienten, die keine Ursodeoxycholsäure Strides 250 mg Hartkapseln schlucken können, stehen andere Formulierungen zur Verfügung (Suspension).

Folgende tägliche Dosis wird für die verschiedenen Indikationen empfohlen:

Zur Behandlung der primär biliären Zirrhose (PBC)

Stadium I-III

Die Tagesdosis ist abhängig vom Körpergewicht und liegt zwischen 3 bis 7 Kapseln (12–16 mg Ursodeoxycholsäure pro kg Körpergewicht).

In den ersten 3 Monaten der Behandlung sollten Ursodeoxycholsäure Strides 250 mg Hartkapseln über den Tag verteilt eingenommen werden. Mit Verbesserung der Leberwerte kann die Tagesdosis einmal täglich abends eingenommen werden.

Körpergewicht (kg)	Tägliche Dosis (mg/kg Körpergewicht)	Ursodeoxycholsäure Strides 250 mg Hartkapseln			
		<u>erste 3 Monate</u>			danach
		morgens	nachmittags	abends	abends (1 x 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
mehr als 110		2	2	3	7

Stadium IV

In Kombination mit erhöhten Serum-Bilirubinwerten ($> 40 \mu\text{g/l}$; konjugiert) sollte zunächst nur die Hälfte der normalen Dosis verabreicht werden (siehe Dosierung für die Stadien I-III), (6–8 mg Ursodeoxycholsäure pro kg Körpergewicht pro Tag, was etwa 2 bis 3 Ursodeoxycholsäure Strides 250 mg Hartkapseln entspricht).

Danach sollte die Leberfunktion über mehrere Wochen engmaschig überwacht werden (einmal alle 2 Wochen für 6 Wochen). Wenn es zu keiner Verschlechterung der Leberfunktion (AP, GPT, GOT, gamma-GT, Bilirubin) kommt und kein verstärkter Pruritus auftritt, kann die Dosis weiter auf das übliche Maß erhöht werden. Allerdings sollte die Leberfunktion für mehrere Wochen weiterhin engmaschig überwacht werden. Noch einmal, wenn keine Verschlechterung der Leberfunktion auftritt, kann der Patient langfristig die normale Dosierung erhalten.

Patienten mit primär biliärer Zirrhose (Stadium IV) ohne erhöhte Serum-Bilirubinwerte können sofort die normale Anfangsdosis erhalten (siehe Dosierung Phasen I-III).

Allerdings sollte in diesen Fällen die engmaschige Überwachung der Leberfunktion, wie oben beschrieben, durchgeführt werden; die Behandlung der primär biliären Zirrhose muss regelmäßig auf der Grundlage der Leberwerte (Labor) und der klinischen Befunde überprüft werden.

Die Kapseln sollten unzerkaut mit etwas Flüssigkeit eingenommen werden. Es sollte darauf geachtet werden, dass sie regelmäßig eingenommen werden.

Zur Auflösung von Gallensteinen:

Erwachsene: Ca. 10 mg Ursodeoxycholsäure (UDCA) pro kg Körpergewicht pro Tag entsprechend:

- bis 60 kg: 2 Kapseln
- 61-80 kg: 3 Kapseln
- 81-100 kg: 4 Kapseln
- über 100 kg: 5 Kapseln

Die Kapseln sollten abends vor dem Schlafengehen unzerkaut mit etwas Flüssigkeit eingenommen werden. Es sollte darauf geachtet werden, dass sie regelmäßig eingenommen werden.

Basierend auf den bisherigen Erfahrungen dauert der Auflösungsprozess mit Ursodeoxycholsäure 6 Monate bis 2 Jahre, abhängig von der anfänglichen Größe der Steine. Für eine ordnungsgemäße Beurteilung des Behandlungsergebnisses ist es erforderlich, am Anfang der Behandlung die Größe der vorhandenen Steine genau zu bestimmen und diese anschließend regelmäßig, z. B. alle 3 bis 4 Monate durch neue Röntgen- und/oder Ultraschall-Untersuchungen zu kontrollieren.

Bei Patienten, deren Steine sich nach sechs Monaten Behandlung unter der angegebenen Dosierung nicht verkleinert haben, wird empfohlen, den lithogenen Index der Galle in Proben aus dem Duodenum zu bestimmen. Wenn die Galle einen Index von $> 1,0$ aufweist, ist es unwahrscheinlich, dass ein positives Ergebnis erzielt werden kann, und es ist besser, eine andere Form der Behandlung gegen Gallensteine in Betracht zu ziehen. Die Behandlung muss, nachdem in einer Ultraschall-Nachuntersuchung die vollständige Auflösung der Gallensteine bestätigt wurde, für 3 bis 4 Monate fortgesetzt werden. Ein Absetzen der Behandlung für 3–4 Wochen führt zu einer erneuten Übersättigung der Galle und verlängert die Gesamtdauer der Therapie. Das Absetzen der Behandlung nach Auflösung der Gallensteine kann zu einem Rückfall führen.

Ältere Menschen: Es gibt keine Hinweise darauf, dass eine Anpassung der Erwachsenen-Dosis erforderlich ist, entsprechende Vorsichtsmaßnahmen sollten jedoch berücksichtigt werden.

Kinder und Jugendliche:

Kinder mit Mukoviszidose im Alter von 6 bis unter 18 Jahren: 20 mg/kg/Tag in 2-3 verteilten Dosen, mit einer weiteren Erhöhung auf 30 mg/kg/Tag, falls erforderlich.

4.3 Gegenanzeigen

Ursodeoxycholsäure Strides 250 mg Hartkapseln sollten nicht angewendet werden bei Patienten mit:

- akuter Entzündung der Gallenblase oder der Gallenwege
- Verschluss der Gallenwege (Choledochus- oder Zystikusverschluss)
- häufig auftretenden Gallenkoliken
- röntgendichten, verkalkten Gallensteinen
- eingeschränkter Kontraktilität der Gallenblase
- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Kinder und Jugendliche: Erfolgreiche Porto-Enterostomie oder keine Verbesserung des Gallenflusses bei Kindern mit Gallengangsatresie

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Ursodeoxycholsäure Strides 250 mg Hartkapseln sollten unter ärztlicher Aufsicht eingenommen werden.

In den ersten 3 Monaten der Behandlung sollten die Leberparameter AST (SGOT), ALT (SGPT) und γ -GT alle 4 Wochen, dann alle 3 Monate vom behandelnden Arzt kontrolliert werden. Neben der Identifikation von Respondern und Non-Respondern bei Patienten, die für primär biliäre Zirrhose behandelt werden, ermöglichen diese Überwachungsmaßnahmen auch die frühzeitige Erkennung von potenziellen Leberfunktionsstörungen, insbesondere bei Patienten mit fortgeschrittener primär biliärer Zirrhose.

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 Ursodeoxycholsäure Strides 250 mg Hartkapseln nicht verwendet werden.

Bei Anwendung zur Behandlung von primär biliärer Zirrhose im fortgeschrittenen Stadium:

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

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

Ursodeoxycholsäure Strides 250 mg Hartkapseln sollten nicht gleichzeitig mit Colestyramin, Colestipol oder Aluminiumhydroxid- und/oder Smektit-(Aluminiumoxid)-haltigen Antazida verabreicht werden, da diese Präparate Ursodeoxycholsäure 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 vor oder nach der Einnahme von Ursodeoxycholsäure Strides 250 mg Hartkapseln erfolgt.

Ursodeoxycholsäure Strides 250 mg Hartkapseln können die Resorption von Ciclosporin aus dem Darm erhöhen. Bei Patienten, die unter einer Ciclosporin-Therapie stehen, sollte daher die Konzentration dieses Wirkstoffs im Blut durch den Arzt überprüft und ggf. eine Anpassung der Ciclosporin-Dosis vorgenommen werden.

In Einzelfällen können Ursodeoxycholsäure Strides 250 mg Hartkapseln die Resorption von Ciprofloxacin verringern.

Es wurde gezeigt, dass Ursodeoxycholsäure die Plasmaspitzenkonzentration (C_{max}) sowie den Bereich unter der Kurve (AUC) des Calciumantagonisten Nitrendipin vermindert.

Ebenso wurde von einer Wechselwirkung, die zur Verminderung des therapeutischen Effekts von Dapson führt, berichtet.

Diese Beobachtungen in Verbindung mit In-vitro-Befunden könnten ein Hinweis für eine mögliche Induktion von Zytochrom P450 3A-Enzymen durch Ursodeoxycholsäure sein. Kontrollierte klinische Studien haben jedoch gezeigt, dass Ursodeoxycholsäure keinen relevanten Induktionseffekt auf Zytochrom P450 3A-Enzyme aufweist.

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Es liegen keine hinreichenden Daten zur Verwendung von Ursodeoxycholsäure insbesondere im ersten Trimenon der Schwangerschaft vor. Tierexperimentelle Studien haben Hinweise auf eine teratogene Wirkung während der frühen Trächtigkeitsphase ergeben (siehe Abschnitt 5.3, Reproduktionstoxizität). Während der Schwangerschaft dürfen Ursodeoxycholsäure Strides 250 mg Hartkapseln nicht angewendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich. Gebärfähige Frauen sollten nur bei Anwendung von zuverlässigen empfängnisverhütenden Maßnahmen behandelt werden: Nicht-hormonelle Empfängnisverhütungsmethoden oder orale Kontrazeptiva mit niedrigem Östrogengehalt

werden empfohlen. Bei Patientinnen, die Ursodeoxycholsäure Strides 250 mg Hartkapseln jedoch zur Auflösung von Gallensteinen einnehmen, sollten wirksame nicht-hormonelle Verhütungsmethoden angewendet werden, da hormonhaltige, orale Kontrazeptiva die Bildung von Gallensteinen fördern können.

Die Möglichkeit einer Schwangerschaft muss vor Beginn der Behandlung ausgeschlossen werden.

Es ist nicht bekannt, ob Ursodeoxycholsäure in die Muttermilch übergeht. Daher sollten Ursodeoxycholsäure Strides 250 mg Hartkapseln während der Stillzeit nicht eingenommen werden. Wenn eine Behandlung mit Ursodeoxycholsäure Strides 250 mg Hartkapseln erforderlich ist, sollte das Kind abgestillt werden.

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

Ursodeoxycholsäure Strides hat keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien 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/ Nicht bekannt ($<1/10.000$ / Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: breiförmige Stühle oder Durchfall (Berichte aus klinischen Studien).

Sehr selten: starke Schmerzen im rechten Oberbauch (bei der Behandlung von primär biliärer Zirrhose).

Nicht bekannt: Erbrechen.

Leber- und Gallenerkrankungen

Sehr selten: Verkalkung von Gallensteinen, Dekompensation der Leberzirrhose (während der Therapie bei fortgeschrittenen Stadien der primär biliären Zirrhose), die sich nach Absetzen der Behandlung teilweise zurückbildete.

Nicht bekannt: Anstieg der Serumkonzentrationen der alkalischen Phosphatase, γ -GT und Bilirubin (bei Patienten in einem fortgeschrittenen Stadium der PBC).

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Sehr selten: Urtikaria.

Nicht bekannt: eine Verschlimmerung des Juckreizes (bei Beginn der UDCA-Verabreichung bei Patienten mit Leberzirrhose).

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 nationale Meldesystem anzuzeigen.

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5

1200 WIEN

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Bei Überdosierungen können Diarrhöen 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 sind nicht erforderlich; die Folgezustände von Durchfall sind symptomatisch mit Flüssigkeits- und Elektrolytausgleich zu behandeln.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

ATC-Code: A05AA02, Gallensäurehaltige Zubereitungen

Gallensäuren sind die wichtigsten Bestandteile der Galle und spielen eine Rolle bei der Stimulierung der Gallenproduktion. Gallensäuren sind auch wichtig, um das Cholesterin in der Galle gelöst zu halten. Bei gesunden Menschen ist das Verhältnis zwischen Cholesterin und Gallensäuren-Konzentrationen in der Gallenblase so, dass Cholesterin die meiste Zeit

des Tages gelöst bleibt. Dadurch können sich keine Gallensteine bilden (Galle ist nicht lithogen). Bei Patienten mit Cholesterinsteinen in der Gallenblase hat sich dieses Verhältnis verändert und die Galle ist mit Cholesterin übersättigt (die Galle ist lithogen). Nach einiger Zeit kann dies dazu führen, dass Cholesterinkristalle abgeschieden werden und Gallensteine entstehen. Ursodeoxycholsäure kann lithogene Galle in nicht-lithogene Galle umwandeln und auch Cholesteringallensteine nach und nach auflösen.

Studien über die Wirkung von Ursodeoxycholsäure auf die Cholestase bei Patienten mit eingeschränkter Gallendrainage und die klinischen Symptome bei Patienten mit biliärer Zirrhose zeigten einen rapiden Rückgang der cholestatischen Symptome im Blut (bei der Messung der erhöhten Werte für alkalische Phosphatase (AP), gamma-GT und Bilirubin) und des Pruritus sowie einer verringerten Ermüdung bei den meisten Patienten.

Kinder und Jugendliche

Mukoviszidose

Es gibt klinische Berichte über Langzeiterfahrungen von über 10 Jahren mit der Behandlung mit Ursodeoxycholsäure bei Kindern mit Mukoviszidose, die an Leber- und Gallenerkrankungen leiden. Es gibt Hinweise dafür, dass die Behandlung mit Ursodeoxycholsäure die Proliferation der Gallengänge verringern und die Progression der histologischen Schäden stoppen kann und wenn sie bereits in einem frühen Stadium der Leber- und Gallenerkrankung verabreicht wird, sogar zu einer Rückbildung der Veränderungen an der Leber und den Gallengängen führen kann. Die Behandlung mit Ursodeoxycholsäure sollte begonnen werden, sobald die Leber- und Gallenerkrankungen diagnostiziert werden, um die Wirksamkeit der Behandlung zu optimieren.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Ursodeoxycholsäure kommt im Körper natürlicherweise vor. Bei oraler Gabe wird sie rasch und vollständig resorbiert. Sie ist zu 96–98 % an Plasmaproteine gebunden und wird effizient von der Leber extrahiert und mit der Galle in Form von Glycin- und Taurin-Konjugaten ausgeschieden. Im Darm werden einige der Konjugate dekonjugiert und resorbiert. Die Konjugate können auch zu Lithocholsäure dehydroxyliert werden, von der ein Teil resorbiert, von der Leber sulfatiert und über die Gallenwege ausgeschieden wird.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

a) Akute Toxizität

Untersuchungen zur akuten Toxizität an Tieren 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 morphologischen Veränderungen wie Gallengangproliferationen, portale Entzündungsherde und hepatozelluläre Nekrosen. Diese toxischen Effekte sind am ehesten auf Lithocholsäure, einem Metaboliten der Ursodeoxycholsäure, 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) Karzinogenes und mutagenes Potential

Bei Dosen, die 3,2-mal über der empfohlenen Höchstdosis für den Menschen (bezogen auf die Körperoberfläche) lagen, produzierte UDCA in einer Lebensdauer-Studie (2,5 Jahre) bei weiblichen Ratten eine erhöhte Inzidenz von Phäochromozytomen der Nebennierenrinde. Zwei-Jahres-Studien an Mäusen und Ratten ergaben keine Hinweise auf ein kanzerogenes Potenzial. Eine Tumor fördernde Wirkung des Metaboliten Lithocholsäure wurde beobachtet, wenn sie zusammen mit einer karzinogenen Substanz verabreicht wurde: Die klinische Bedeutung dieser Befunde ist unbekannt.

In-vitro- und In-vivo-Tests zur genetischen Toxikologie mit Ursodeoxycholsäure waren negativ.

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

d) Reproduktionstoxizität

Bei Untersuchungen an Ratten traten lediglich nach einer Dosis von 2000 mg Ursodeoxycholsäure/kg Körpergewicht Missbildungen des Schwanzes auf. Bei Kaninchen wurden keine teratogenen Wirkungen festgestellt, obwohl embryotoxische Effekte (ab einer Dosis von 100 mg pro kg Körpergewicht) auftraten. Ursodeoxycholsäure hatte bei Ratten keinen Einfluss auf die Fertilität und beeinträchtigte nicht die Peri-/Postnatalentwicklung der Nachkommen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt:

Povidon (Kollidon K-30) (E1201)

Natriumdodecylsulfat (E487)

Maisstärke

Magnesiumstearat (E572)

Kapselhülle:

Gelatine (E441)

Titandioxid (E171)

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

Farblose PVC-Folie mit Aluminium-Blisterfolie in Faltschachteln verpackt.

Die Kapseln sind in Packungen mit 20, 28, 30, 50, 56, 60, 100 und 120 Kapseln erhältlich.

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 für die Beseitigung.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Strides Arcolab International Ltd,
Unit 4, Metro Centre,
Watford,
Hertfordshire WD18 9SS
Vereinigtes Königreich

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

135444

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

06.03.2014

10. STAND DER INFORMATION

Februar 2015

VERSCHREIBUNGSPFLICHT/ APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig.