

Ursopuren 250 mg Hartkapseln



1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ursopuren 250 mg Hartkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Hartkapsel enthält 250 mg Ursodesoxycholsäure.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapseln.

Ursopuren 250 mg Hartkapseln: [Größe ungefähr 22 mm]

Weißer, opake Hartgelatine-Kapseln, Kapselgröße „0“, bedruckt mit „UROH“ auf der Kapselhülle und „250“ auf dem Kapselkörper, die ein weißes bis cremefarbenes granuläres Pulver 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 symptomatischen Behandlung der primär biliären Cholangitis (PBC) bei Patienten ohne dekompenzierte 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

Dosierung

Für die Anwendung von Ursopuren 250 mg Hartkapseln bestehen keine Altersbegrenzungen.

Folgende tägliche Dosis wird für die verschiedenen Indikationen empfohlen:

Zur Auflösung von Cholesterin-Gallensteinen

Die empfohlene Dosis beträgt 10 mg Ursodesoxycholsäure pro kg Körpergewicht entsprechend:

Bis 60 kg	2 Hartkapseln
61 - 80 kg	3 Hartkapseln
81 - 100 kg	4 Hartkapseln
Über 100 kg	5 Hartkapseln

Ursopuren 250 mg 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 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 1 Hartkapsel Ursopuren 250 mg Hartkapseln abends vor dem Schlafengehen unzerkaut mit etwas Flüssigkeit einnehmen.

Zur Behandlung der Gallenrefluxgastritis sollten Ursopuren 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 ± 2 mg Ursodesoxycholsäure pro kg Körpergewicht).

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

Körpergewicht (KG)	Ursopuren 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. Es ist darauf zu achten, dass sie regelmäßig eingenommen werden.

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

Ursopuren 250 mg Hartkapseln



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)	Tagesdosis (mg/kg KG)	Ursopuren 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

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Die Hartkapseln sollen unzerkaut mit etwas Flüssigkeit eingenommen werden. Das Arzneimittel soll regelmäßig eingenommen werden. Für Patienten, die weniger als 47 kg wiegen, oder für Patienten, die nicht in der Lage sind, Ursopuren 250 mg Hartkapseln zu schlucken, sind andere Formulierungen mit Ursodesoxycholsäure erhältlich.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, Gallensäuren oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile;
- akute Entzündungen der Gallenblase und der Gallenwege;
- Verschluss der Gallenwege (Choledochus- oder Zystikusverschluss);
- häufig vorkommende Gallenkoliken;
- röntgendichte, kalzifizierte Gallensteine;
- eingeschränkte Kontraktionsfähigkeit der Gallenblase.

Kinder und Jugendliche

Erfolglose Hepatoenterostomie bzw. fehlende Wiederherstellung eines normalen Gallenabflusses bei Kindern mit Gallengangatresie

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Ursodesoxycholsäure soll 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.

Ursopuren 250 mg Hartkapseln



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 sollte die Behandlung mit diesem Arzneimittel abgebrochen werden.

Patientinnen, die dieses Arzneimittel 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 dieses Arzneimittels auf eine 250 mg Kapsel Ursopuren 250 mg Hartkapseln pro Tag reduziert und anschließend schrittweise wieder bis zur empfohlenen Dosis, wie in Abschnitt 4.2 beschrieben, gesteigert werden.

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

Sonstige Bestandteile:

Natrium

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Ursopuren 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, so ist darauf zu achten, dass die Einnahme zeitversetzt, mindestens 2 Stunden davor oder danach erfolgt.

Ursopuren 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.

Aufgrund der Wirkung von Ursodesoxycholsäure auf die Gallensäuresekretion besteht die theoretische Möglichkeit, dass die Aufnahme anderer lipophiler Substanzen beeinträchtigt wird.

In Einzelfällen kann Ursodesoxycholsäure die Resorption von Ciprofloxacin vermindern.

In einer klinischen Studie mit gesunden Probanden führte die gleichzeitige Einnahme von Ursodesoxycholsäure (500 mg/Tag) und Rosuvastatin (20 mg/Tag) zu leicht erhöhten Plasmaspiegeln

Ursopuren 250 mg Hartkapseln



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 Cytochrom P450 3A Enzymen durch Ursodesoxycholsäure sein. In einer gut geplanten klinischen Interaktionsstudie mit Budesonid, einem bekannten Cytochrom P450 3A Substrat, wurde jedoch keine Induktion durch Ursodesoxycholsäure beobachtet.

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine oder nur sehr begrenzte 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 darf Ursodesoxycholsäure nicht angewendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich.

Frauen im gebärfähigen Alter

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 Ursodesoxycholsäure zur Auflösung von Gallensteinen einnehmen, wirksame nicht-hormonelle Verhütungsmethoden angewendet werden, da hormonelle, orale Kontrazeptiva die Bildung von Gallensteinen fördern können (siehe Abschnitt 4.4).

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 es sind bei gestillten Säuglingen wahrscheinlich keine schädlichen Reaktionen zu erwarten.

Fertilität

Tierexperimentelle Studien zeigten keinen Einfluss von Ursodesoxycholsäure auf die Fertilität (siehe Abschnitt 5.3). Humandaten zu den Auswirkungen einer Ursodesoxycholsäure-Behandlung auf die Fertilität liegen nicht vor.

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

Ursopuren 250 mg Hartkapseln haben keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Ursopuren 250 mg Hartkapseln



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: breiförmige Stühle oder Durchfall.

Sehr selten: starke Schmerzen im rechten Oberbauch bei der Behandlung der PBC.

Leber- und Gallenerkrankungen

Sehr selten: Verkalkung von Gallensteinen, Dekompensation der Leberzirrhose (bei der Behandlung fortgeschrittener Stadien der PBC), die sich nach Absetzen der Behandlung teilweise zurückbildete.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes

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, 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 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: 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.

Ursopuren

250 mg Hartkapseln



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.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Oral verabreichte Ursodesoxycholsäure wird im Jejunum und oberen Ileum durch passiven, im terminalen Ileum durch aktiven Transport schnell resorbiert. Bei einer Dosis von 250-1000 mg/Tag beträgt die Resorptionsrate etwa 80 bis 90 %. Nach der Resorption wird Ursodesoxycholsäure in der Leber fast vollständig mit den Aminosäuren Glycin und Taurin konjugiert und dann biliär ausgeschieden. Bei der Verabreichung von Ursodesoxycholsäure wird diese daher zur vorherrschenden Säure in der Galle.

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.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Nichtklinische Daten lassen auf der Grundlage konventioneller Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität und zum karzinogenen Potenzial keine besondere Gefahr für den Menschen erkennen.

Akute Toxizität

Untersuchungen am Tier 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. Diese Effekte betrafen funktionelle Veränderungen (z. B. Leberenzymveränderungen) und morphologische Veränderungen wie Gallengangsproliferationen, portale Entzündungsherde und hepatozelluläre Nekrosen. Diese toxischen Effekte sind höchstwahrscheinlich auf Lithocholsäure, einen Metaboliten der Ursodesoxycholsäure, zurückzuführen, welche beim Affen (anders als beim Menschen) nicht abgebaut 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 bei einer Dosis von 2000 mg Ursodesoxycholsäure/kg Körpergewicht Schwanzaplasien auf.

Ursopuren 250 mg Hartkapseln



Beim Kaninchen wurden keine teratogenen Wirkungen festgestellt, es kam jedoch ab einer Dosis von 100 mg/kg Körpergewicht zu embryotoxischen Effekten. Ursodesoxycholsäure 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

Maisstärke
Hochdisperses Siliciumdioxid
Vorverkleisterte Stärke (Mais)
Natriumdodecylsulfat
Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]

Kapselhülle:

Titandioxid (E171)
Gelatine
Natriumdodecylsulfat

Drucktinte:

Wachsfreier Schellack/Gebleichter, wachsfreier Schellack (E904)
Eisen(II,III)-oxid (E172)
Kaliumhydroxid (E525)

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

Ursopuren 250 mg Hartkapseln sind in transparenten PVC-Aluminium Blisterpackungen erhältlich.

Packungsgrößen: 10, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100 und 200 Kapseln.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

**Ursopuren
250 mg Hartkapseln**



7. INHABER DER ZULASSUNG

PUREN Pharma GmbH & Co. KG
Willy-Brandt-Allee 2
81829 München
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER

7006736.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 02. November 2023

10. STAND DER INFORMATION

06.2024

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig