ALIUD PHARMA® UDC AL 250 mg Hartkapseln

1. Bezeichnung des Arzneimittels

UDC AL 250 mg Hartkapseln

Wirkstoff: Ursodeoxycholsäure

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 Hartkapsel enthält 250 mg Ursodeoxycholsäure.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 1 Hartkapsel enthält 0,057 mg Gelborange S (E 110).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Hartkapsel
Hartgelatinekapsel mit braun-opakem Oberteil und orange-opakem Unterteil, gefüllt mit einem weißen Pulver.

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Auflösung von Cholesteringallensteinen der Gallenblase.

Die Gallensteine dürfen auf dem Röntgenbild keine Schatten geben, und die Gallenblase muss trotz Gallenstein(en) funktionsfähig sein.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung
Zur Auflösung von Cholesteringallensteinen beträgt die tägliche Dosis 10 mg Ursodeoxycholsäure pro kg Körpergewicht, z.B. bei:

- 60 kg Körpergewicht 2 Hartkapseln UDC AL 250 mg/Tag
- 70 kg Körpergewicht 3 Hartkapseln UDC AL 250 mg/Tag
- 80 kg Körpergewicht 3 Hartkapseln UDC AL 250 mg/Tag
- 90 kg Körpergewicht 4 Hartkapseln UDC AL 250 mg/Tag
- 100 kg Körpergewicht 4 Hartkapseln UDC AL 250 mg/Tag.

Für Patienten mit einem Gewicht unter 47 kg bzw. für Patienten, die keine UDC AL 250 mg Kapseln schlucken können, stehen andere Formulierungen (Suspension) zur Verfügung.

Art der Anwendung
Zum Einnehmen.

Die Hartkapseln werden, soweit nicht anders verordnet, abends vor dem Schlafengehen eingenommen.

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

Dauer der Anwendung
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 sonographisch oder röntgenologisch alle 6 Monate überprüft werden.

Die Leberwerte sollten unter der Behandlung mehrfach kontrolliert werden.

4.3 Gegenanzeigen

UDC AL darf nicht angewendet werden bei:

- Überempfindlichkeit gegen Ursodeoxycholsäure, Gelborange S oder einem der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile des Arzneimittels
- Überempfindlichkeit gegen Gallensäuren
- bei akuten Entzündungen der Gallenblase und der Gallenwege
- Verschluss der Gallenwege (Choledochus- oder Zystikusverschluss)
- häufig vorkommenden Gallenkoliken
- röntgendichten kalzifizierten Gallensteinen
- eingeschränkter Kontraktionsfähigkeit der Gallenblase

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

UDC AL 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 behandelnden Arzt kontrolliert werden. Mit diesen Überwachungsmaßnahmen soll sichergestellt werden, dass mögliche Leberfunktionsstörungen frühzeitig erkannt werden.

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 und bei häufigen Gallenkoliken sollte UDC AL nicht angewendet werden.

Frauen im gebärfähigen Alter, die UDC AL zur Auflösung von Gallensteinen anwenden, müssen eine zuverlässige nicht-hormonelle empfängnisverhütende Verhütung anwenden, da hormonelle Kontrazeptiva die Bildung von Gallensteinen fördern können (siehe Abschnitte 4.5 und 4.6).

In sehr seltenen Fällen wurde eine Dekompensation der Leberzirrhose bei Patienten mit primär biliärer Zirrhose 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

UDC AL sollte nicht gleichzeitig mit Colestyramin, Colestipol oder Aluminiumhydroxid- und/oder Smektit-(Tonerde-)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 davor oder danach erfolgt.

Ursodeoxycholsäure kann die Resorption von Ciclosporin aus dem Darm erhöhen. 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 kann UDC AL die Resorption von Ciprofloxacin vermindern.

In einer klinischen Studie bei gesunden Probanden führte die gleichzeitige Anwendung von Ursodeoxycholsäure (500 mg/d) und Rosuvastatin (20 mg/d) zu leicht erhöhten Plasmaspiegeln von Rosuvastatin. Die klinische Relevanz dieser Interaktion – auch im Hinblick auf andere Statine – ist nicht bekannt.

Es wurde gezeigt, dass Ursodeoxycholsäure die Plasmaspitzenkonzentration (C_{max}) sowie die Fläche unter der Kurve (AUC) des Calciumantagonisten Nitrendipin bei gesungen Probanden vermindert. Bei gleichzeitiger Anwendung von Ursodeoxycholsäure und Nitrendipin ist eine engmaschige Überwachung erforderlich. Es könnte eine Erhöhung der Dosierung von Nitrendipin notwendig sein. 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 sein. Eine Induktion wurde jedoch in einer Interaktionsstudie mit Budesonid, einem bekannten Cytochrom P450 3A Substrat, nicht beobachtet.

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Tierexperimentelle Studien haben keine Hinweise für einen Einfluss von Ursodeoxycholsäure auf die Fertilität ergeben (siehe Abschnitt 5.3). Daten zum Einfluss auf die Fertilität nach Behandlung mit Ursodeoxycholsäure beim Menschen liegen nicht vor.

Es liegen keine hinreichenden Daten zur Verwendung von Ursodeoxycholsäure bei schwangeren Frauen vor. Tierexperimentelle Studien zeigten eine teratogene Wirkung während der frühen Trächtigkeitsphase ergeben (siehe Abschnitt 5.3). Während der Schwangerschaft darf UDC AL nicht angewendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich. Frauen im gebärfähigen Alter sollten nur bei Anwendung von zuverlässigen empfängnisverhütenden Maßnahmen behandelt werden:
Nicht-hormonelle Empfängnisverhütungsmethoden oder orale Kontrazeptiva mit niedrigem Östrogengehalt werden empfohlen. Bei Patientinnen, die UDC AL jedoch zur Auflösung von Gallensteinen einnehmen, sollten wirksame nicht-hormonelle Verhütungsmethoden angewendet werden, da hormonhaltige, orale Kontrazeptiva die Bil-

dung von Gallensteinen fördern können. Vor Beginn der Behandlung muss das mögliche Bestehen einer Schwangerschaft ausgeschlossen werden.

Eine kleine Anzahl dokumentierter Fälle zeigt, dass die Konzentration von Ursodeoxycholsäure in der Muttermilch sehr gering ist und möglicherweise keine Nebenwirkungen beim gestillten Säugling zu erwarten sind.

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

UDC AL 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 Häufigkeiten zugrunde gelegt: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100 bis < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100), selten (≥ 1/10.000 bis < 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 Ursodeoxycholsäure-Therapie häufig über breiförmige Stühle bzw. Durchfall berichtet.

Leber- und Gallenerkrankungen:
Unter der Behandlung mit Ursodeoxycholsäure kann sehr selten eine Verkalkung von Gallensteinen auftreten.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:
Sehr selten kann es zu Urtikaria kommen.

Gelborange S kann allergische Reaktionen hervorrufen.

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 ist mit Überdosierung nicht zu rechnen, da die Ursodeoxycholsäure 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 Informationen für spezielle Patientengruppen:
Bei Patienten mit primär sklerosierender Cholangitis (off-label use) war die lang andaudernde Anwendung hoher Dosen von Ursodeoxycholsäure (28 – 30 mg/kg/d) mit einer höheren Inzidenz von schweren Nebenwirkungen assoziiert.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Gallentherapeutikum
ATC-Code: A05AA02

Gallensäure zur Litholyse von Cholesteringallensteinen.

Ursodeoxycholsäure kommt in kleinen Mengen in der menschlichen Galle vor. Nach oraler Verabreichung bewirkt sie eine Verminderung der Cholesterinsättigung der Galle und vermutlich durch Dispersion des Cholesterins und Bildung von Flüssigkeitskristallen eine allmähliche Auflösung von Cholesteringallensteinen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Oral verabreichte Ursodeoxycholsäure wird im Jejunum und oberen Ileum durch passiven, im terminalen Ileum durch aktiven Transport schnell resorbiert. Die Absorptionsrate beträgt im Allgemeinen 60 – 80%. Nach der Resorption wird die Gallensäure 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%. Im Darm erfolgt 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 geringen Teil resorbiert, dieser Anteil wird in der Leber sulfatiert.

Die biologische Halbwertszeit der Ursodeoxycholsäure liegt bei 3,5 – 5,8 Tagen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute Toxizität
Untersuchungen am Tier zur akuten Toxizität haben keine besondere Empfindlichkeit ergeben.

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 morphologische Veränderungen wie Gallengangsproliferationen, portale Entzündungsherde und hepatozelluläre Nekrosen.

Mutagenes und tumorerzeugendes Potenzial
Langzeituntersuchungen an Maus und Ratte ergaben keine Hinweise auf ein tumorerzeugendes Potenzial von Ursodeoxycholsäure.

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

Reproduktionstoxizität
In Untersuchungen an Ratten traten nach einer Dosis von 2000 mg Ursodeoxycholsäure/kg Körpergewicht Schwanzfehlbildungen auf. Beim Kaninchen wurden keine teratogenen Effekte festgestellt, es kam jedoch zu embryotoxischen Effekten (ab 100 mg/kg Körpergewicht). Ursodeoxycholsäure hatte keinen Einfluss auf die Fertilität bei Ratten und beeinträchtigt nicht die Peri-Postnatalentwicklung der Nachkommen.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Gelatine, Magnesiumstearat (Ph.Eur.), Maisstärke, Povidon K30, Hochdisperses Siliciumdioxid, Eisen(II,III)-oxid (E 172), Eisen(III)-oxid (E 172), Erythrosin (E 127), Gelborange S (E 110), Titandioxid (E 171).

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/Aluminium-Blisterpackungen

OP mit 20 Hartkapseln
OP mit 50 Hartkapseln
OP mit 100 Hartkapseln

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. Inhaber der Zulassung

ALIUD PHARMA® GmbH
Gottlieb-Daimler-Straße 19
D-89150 Laichingen
Telefon: 07333/9651-0
Telefax: 07333/9651-6004
info@aliud.de

8. Zulassungsnummer

3431.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/ Verlängerung der Zulassung

29. Februar 1984/29. März 2004

10. Stand der Information

Oktober 2013

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin