

## 1. Bezeichnung der Arzneimittel

### Urso 250 Heumann®

Filmtabletten mit 250 mg Ursodeoxycholsäure

### Urso 400 Heumann®

Filmtabletten mit 400 mg Ursodeoxycholsäure

## 2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

### Urso 250 Heumann®

Eine Filmtablette enthält 250 mg Ursodeoxycholsäure.

### Urso 400 Heumann®

Eine Filmtablette enthält 400 mg Ursodeoxycholsäure.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## 3. Darreichungsform

Filmtablette

### Urso 250 Heumann®

Runde, gewölbte Filmtablette mit einseitiger Teilkerbe.

### Urso 400 Heumann®

Oblonge Filmtablette mit beidseitiger Teilkerbe.

Die Bruchkerbe dient nur zum Teilen der Tablette, um das Schlucken zu erleichtern, und nicht zum Teilen in gleiche Dosen.

## 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 Gallensteine, nicht wesentlich eingeschränkt sein.

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

#### Dosierung

Für die Anwendung von Urso Heumann® besteht keine Altersbegrenzung. Die Dosierung erfolgt in Abhängigkeit vom Körpergewicht. Zur Auflösung von Cholesterin-Gallensteinen beträgt die empfohlene tägliche Dosis 10 mg Ursodeoxycholsäure pro kg Körpergewicht.

Körpergewicht	Dosierung Urso 250 Heumann®/Tag
60 kg	2–3 Filmtabletten (entsprechend 500–750 mg Ursodeoxycholsäure)
70–80 kg	3 Filmtabletten (entsprechend 750 mg Ursodeoxycholsäure)
90 kg	3–4 Filmtabletten (entsprechend 750–1.000 mg Ursodeoxycholsäure)

### Fortsetzung der Tabelle

Körpergewicht	Dosierung Urso 250 Heumann®/Tag
100 kg	4 Filmtabletten (entsprechend 1.000 mg Ursodeoxycholsäure)

Körpergewicht	Dosierung Urso 400 Heumann®/Tag
70–90 kg	2 Filmtabletten (entsprechend 800 mg Ursodeoxycholsäure)
100 kg	2–3 Filmtabletten (entsprechend 800–1.200 mg Ursodeoxycholsäure)

### Art der Anwendung

Die Filmtabletten sollen abends vor dem Schlafengehen unzerkaut mit ausreichend Flüssigkeit (ca. 1 Glas Wasser) 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 sonographisch 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.

### 4.3 Gegenanzeigen

Urso Heumann® darf nicht angewendet werden bei:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff 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.

### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Urso Heumann® soll unter ärztlicher Kontrolle angewendet 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 behandelnden 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 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 (Ultraschallverlaufs-kontrolle) durchgeführt werden.

Bei röntgenologisch nicht darstellbarer Gallenblase, kalzifizierten Gallensteinen, gestörter Kontraktionsfähigkeit der Gallenblase und bei häufigen Gallenkoliken sollte Urso Heumann® nicht angewendet werden.

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 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 Ursodeoxycholsäure die Resorption von Ciprofloxacin vermindern.

Es wurde gezeigt, dass Ursodeoxycholsäure die Plasmaspitzenkonzentration ( $C_{max}$ ) sowie die Fläche unter der Kurve (AUC) des Calciumantagonisten Nitrendipin vermindert. Ebenso wurde eine Verminderung des therapeutischen Effekts von Dapson berichtet.

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

Estrogene 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

#### Schwangerschaft

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). Während der Schwangerschaft darf Urso Heumann® 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 Patienten, die Urso Heumann® jedoch zur Auflösung von Gallensteinen einnehmen, sollten wirksame nicht-hormonelle Verhütungsmethoden angewendet werden, da hormonhaltige, orale Kontrazeptiva die Bildung von Gallensteinen fördern können. Vor Beginn der Behandlung muss das mögliche Bestehen einer Schwangerschaft ausgeschlossen werden.

#### Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Ursodeoxycholsäure in die Muttermilch übertritt. Urso Heumann® sollte daher in der Stillzeit nicht eingenommen werden. Ist eine Behandlung mit Urso Heumann® erforderlich, ist abzustillen.

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

Es wurden keine Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen beobachtet.

#### 4.8 Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

<b>Sehr häufig</b>	≥ 1/10
<b>Häufig</b>	≥ 1/100, < 1/10
<b>Gelegentlich</b>	≥ 1/1.000, < 1/100
<b>Selten</b>	≥ 1/10.000, < 1/1.000
<b>Sehr selten</b>	< 1/10.000
<b>Nicht bekannt</b>	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

#### Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

In klinischen Studien wurde unter Ursodeoxycholsäuretherapie häufig über breiförmige Stühle bzw. Durchfall berichtet. Sehr selten kam es bei der Behandlung der primär biliären Zirrhose zu schweren rechtsseitigen Oberbauchbeschwerden.

#### Leber- und Gallenerkrankungen

Unter der Behandlung mit Ursodeoxycholsäure kann sehr selten eine Verkalkung von Gallensteinen auftreten.

Bei der Therapie der primär biliären Zirrhose 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 kontinuier-

liche 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](http://www.bfarm.de) anzuzeigen.

#### 4.9 Überdosierung

Bei Überdosierungen können Diarrhöen auftreten. Im Allgemeinen sind weitere Symptome einer Überdosierung unwahrscheinlich, da 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.

### 5. Pharmakologische Eigenschaften

#### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Gallensäurepräparat,  
ATC-Code: A05AA02

Ursodeoxycholsäure kommt in geringen Mengen in der menschlichen Galle vor. Nach oraler Verabreichung bewirkt sie eine Verminderung der Cholesterinsättigung der Galle durch Hemmung der Cholesterinresorption im Darm und Senkung der Cholesterinsekretion in die Galle. Vermutlich durch Dispersion des Cholesterins und Bildung von Flüssigkristallen erfolgt eine allmähliche Auflösung von Cholesteringallensteinen.

Die Wirkung der Ursodeoxycholsäure bei Leber- und cholestatischen Erkrankungen beruht nach bisherigen Erkenntnissen vermutlich auf einem relativen Austausch lipophiler, detergenzienartig wirkender, toxischer Gallensäuren gegen die hydrophile, zytoprotektive, untoxische Ursodeoxycholsäure, auf einer Verbesserung der sekretorischen Leistung der Leberzelle und auf immunregulatorischen Prozessen.

#### 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Oral verabreichte Ursodeoxycholsäure 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 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 %.

In Abhängigkeit von der Tagesdosis und der Grunderkrankung bzw. dem Zustand der Leber reichert sich die mehr hydrophile Ursodeoxycholsäure in der Galle an. Gleichzeitig wird eine relative Abnahme der anderen mehr lipophilen Gallensäuren beobachtet. Im Darm erfolgt teilweise ein bakterieller Abbau zu 7-Ketolithocholsäure und Lithocholsäure. Lithocholsäure ist lebertoxisch und ruft in einer Reihe von Tierespezies 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 Ursodeoxycholsäure liegt bei 3,5–5,8 Tagen.

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

#### a) Akute Toxizität

Untersuchungen am Tier zur akuten Toxizität 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 morphologische Veränderungen wie Gallengangproliferationen, portale Entzündungsherde und hepatozelluläre Nekrosen. Diese toxischen Effekte sind am ehesten auf Lithocholsäure, einen 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) Tumorerzeugendes und mutagenes Potential

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

*In-vitro-* und *In-vivo-*Tests zur genetischen Toxikologie von Ursodeoxycholsäure verliefen negativ.

#### d) Reproduktionstoxizität

In Untersuchungen an Ratten traten nach einer Dosis von 2.000 mg Ursodeoxycholsäure/kg Körpergewicht Schwanzaplasien auf. Beim Kaninchen wurden keine teratogenen Wirkungen festgestellt, es kam jedoch zu embryotoxischen Effekten (ab 100 mg/kg Körpergewicht). Ursodeoxycholsäure hatte keinen Einfluss auf die Fertilität bei Ratten und beeinflusst nicht die Peri-/Postnatalentwicklung der Nachkommen.

### 6. Pharmazeutische Angaben

#### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mikrokristalline Cellulose, Povidon, Talkum, Crospovidon, Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich], hochdisperses Siliciumdioxid, Hypromellose, Macrogol, Polysorbat 80; Farbstoff: Titandioxid (E 171).

#### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

#### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

#### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

## 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PVdC/Aluminium Blisterpackungen  
Packungen mit 30, 50 und 100 Filmtabletten

Klinikpackungen mit 500 Filmtabletten

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.

## 7. Inhaber der Zulassungen

### HEUMANN PHARMA

GmbH & Co. Generica KG  
Südwestpark 50  
90449 Nürnberg  
Telefon/Telefax: 0700 4386 2667  
E-Mail: info@heumann.de

### Für Urso 250 Heumann® zusätzlich

Mitvertrieb:  
Heunet Pharma GmbH  
Südwestpark 50  
90449 Nürnberg

## 8. Zulassungsnummern

**Urso 250 Heumann®**  
8349.00.00

**Urso 400 Heumann®**  
8349.01.00

## 9. Datum der Erteilung der Zulassungen/Verlängerung der Zulassungen

### Urso 250 Heumann®

Datum der Erteilung der Zulassung:  
28. April 1994  
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:  
23. März 2004

### Urso 400 Heumann®

Datum der Erteilung der Zulassung:  
28. April 1994  
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:  
23. März 2004

## 10. Stand der Information

11/2013

## 11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt