

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

Weißer, runder, gewölbte Filmtablette mit einseitiger Bruchkerbe.

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

Urso 400 Heumann

Weißer, oblonge Filmtablette mit beidseitiger Bruchkerbe.

Die Filmtablette 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 Zirrhose (PBC) bei Patienten ohne dekompensierte Leberzirrhose.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Für die Anwendung von Urso Heumann besteht keine Altersbegrenzung.

Folgende tägliche Dosis wird für die verschiedenen Indikationen empfohlen:

Zur Auflösung von Cholesterin-Gallensteinen
Zur Auflösung von Cholesterin-Gallensteinen beträgt die empfohlene tägliche Dosis ca. 10 mg Ursodeoxycholsäure pro kg Körpergewicht.

Siehe oben stehende Tabellen

Die Filmtabletten sollen abends vor dem Schlafengehen unzerkaut mit etwas Flüssigkeit (z.B. einem 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 Gal-

Körpergewicht	Dosierung Urso 250 Heumann/Tag	
bis 60 kg	2 Filmtabletten	(entsprechend 500 mg Ursodeoxycholsäure)
61 – 80 kg	3 Filmtabletten	(entsprechend 750 mg Ursodeoxycholsäure)
81 – 100 kg	4 Filmtabletten	(entsprechend 1.000 mg Ursodeoxycholsäure)
über 100 kg	5 Filmtabletten	(entsprechend 1.250 mg Ursodeoxycholsäure)

Körpergewicht	Dosierung Urso 400 Heumann/Tag	
bis 60 kg	1½ Filmtabletten	(entsprechend 600 mg Ursodeoxycholsäure)
61 – 80 kg	2 Filmtabletten	(entsprechend 800 mg Ursodeoxycholsäure)
81 – 100 kg	2½ Filmtabletten	(entsprechend 1.000 mg Ursodeoxycholsäure)
über 100 kg	3 Filmtabletten	(entsprechend 1.200 mg Ursodeoxycholsäure)

lensteine 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.

Zur symptomatischen Behandlung der primär biliären Zirrhose (PBC)

Die Tagesdosis ist vom Körpergewicht (KG) abhängig und liegt zwischen 3 und 7 Filmtabletten Urso 250 Heumann bzw. zwischen 2 und 4 Filmtabletten Urso 400 Heumann (14 ± 2 mg Ursodeoxycholsäure pro kg Körpergewicht).

Während der ersten 3 Monate der Behandlung sollte Urso Heumann über den Tag verteilt eingenommen werden. Mit Verbesserung der Leberwerte kann die Tagesdosis einmal täglich abends eingenommen werden.

Siehe unten stehende Tabellen

Wenn niedrigere Dosierungen benötigt werden bzw. Urso Heumann nicht geschluckt werden kann, stehen andere Darreichungsformen zur Verfügung.

Art der Anwendung

Die Filmtabletten sollen unzerkaut mit ausreichend Flüssigkeit (z.B. einem Glas Was-

ser) eingenommen werden. Urso Heumann müssen regelmäßig eingenommen werden.

Die Anwendung von Urso Heumann bei primär biliärer Zirrhose ist zeitlich nicht begrenzt.

Bei Patienten mit primär biliärer Zirrhose 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 1 Filmtablette Urso 250 Heumann oder mit ½ Filmtablette Urso 400 Heumann täglich fortgeführt werden. Anschließend sollte die Dosis schrittweise erhöht werden (Erhöhung der täglichen Dosis wöchentlich um 1 Filmtablette Urso 250 Heumann oder um ½ Filmtablette Urso 400 Heumann), bis die im jeweiligen Dosierschema vorgesehene Dosis wieder erreicht ist.

4.3 Gegenanzeigen

Urso Heumann darf nicht angewendet werden bei Patienten mit:

- 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;

Körpergewicht (kg)	Urso 250 Heumann			
	Während der ersten 3 Monate			danach abends (1 x täglich)
	morgens	mittags	abends	
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

Körpergewicht (kg)	Urso 400 Heumann			
	Während der ersten 3 Monate			danach abends (1 x täglich)
	morgens	mittags	abends	
50 – 62	½	½	1	2
63 – 78	½	1	1	2½
79 – 93	1	1	1	3
94 – 109	1	1	1½	3½
über 110	1	1	2	4

- röntgendichten, calcifizierten 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

Urso Heumann 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 primär biliären Zirrhose. Außerdem wird rechtzeitig erkannt, ob ein Patient mit primär biliärer Zirrhose 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 Schlussschritten im Stehen und im Liegen (Ultraschallverlaufskontrolle) durchgeführt werden.

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

Patientinnen, die Urso Heumann 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 Zirrhose 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 1 Filmtablette Urso 250 Heumann bzw. ½ Filmtablette Urso 400 Heumann täglich reduziert werden. Danach sollte die Dosis, wie in Abschnitt 4.2 beschrieben, schrittweise wieder erhöht 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

Urso Heumann 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.

Urso Heumann kann 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 kann Urso Heumann die Resorption von Ciprofloxacin vermindern.

In einer klinischen Studie mit gesunden Probanden führte die gleichzeitige Einnahme von Ursodeoxycholsäure (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 Ursodeoxycholsäure bei gesunden Probanden die Plasmaspitzenkonzentration (C_{max}) sowie die Fläche unter der Kurve (AUC) des Calciumantagonisten Nitrendipin vermindert. Bei gleichzeitiger Anwendung von Nitrendipin und Ursodeoxycholsäure 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 Ursodeoxycholsäure sein. In einer gut geplanten klinischen Interaktionsstudie mit Budesonid, einem bekannten Cytochrom P450 3A-Substrat, wurde jedoch keine Induktion durch Ursodeoxycholsäure beobachtet.

Estrogene und Cholesterin-senkende Substanzen wie Clofibrat erhöhen die hepatische Cholesterinsekretion und können so die Bildung von Gallensteinen fördern, was einer Auflösung von Gallensteinen durch Ursodeoxycholsäure entgegenwirken könnte.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine oder nur sehr begrenzte Daten aus der Anwendung von Ursodeoxycholsäure bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität während der frühen Trächtigkeitsphase gezeigt (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

Basierend auf wenigen dokumentierten Fällen stillender Frauen ist der Ursodeoxycholsäure-Spiegel in der Muttermilch sehr niedrig. Daher sind Nebenwirkungen bei gestillten Säuglingen unwahrscheinlich.

Fertilität

Tierexperimentelle Studien zeigten keinen Einfluss von Ursodeoxycholsäure auf die Fertilität (siehe Abschnitt 5.3). Daten zum Einfluss einer Ursodeoxycholsäure-Behandlung auf die Fertilität von Menschen liegen nicht vor.

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

Urso Heumann hat keinen oder einen zu vernachlässigenden 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	≥ 1/10
Häufig	≥ 1/100, < 1/10
Gelegentlich	≥ 1/1.000, < 1/100
Selten	≥ 1/10.000, < 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 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 Unterhautgewebes

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 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 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 Information über bestimmte Patientengruppen

Die Langzeitanwendung von hochdosierter Ursodeoxycholsäure (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: Gallensäurepräparat, ATC-Code: A05AA02

Ursodeoxycholsäure kommt in kleinen Mengen in der menschlichen Galle vor.

Nach oraler Verabreichung bewirkt Ursodeoxycholsäure 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 der Ursodeoxycholsäure bei Leber- und cholestatischen Erkrankungen beruht nach bisherigen Erkenntnissen vermutlich auf einem relativen Austausch lipophiler, detergentenartig wirkender, toxischer Gallensäuren gegen die hydrophile, zytoprotektive, untoxische Ursodeoxycholsäure, auf einer Verbesserung der sekretorischen Kapazität 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 Ursodeoxycholsäure 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-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, 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 karzinogenes Potential von Ursodeoxycholsäure.

In-vitro- und *In-vivo*-Tests zur genetischen Toxizität 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 beeinträchtigt nicht die Peri-/Postnatalentwicklung der Nachkommen.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:
Mikrokristalline Cellulose
Povidon (K 25)
Crospovidon (Typ B)
Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich]
Hochdisperses Siliciumdioxid

Filmüberzug:

Talkum
Hypromellose
Macrogol (20.000)
Hochdisperses Siliciumdioxid
Polysorbat 80 [pflanzlich]
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
E-Mail: info@heumann.de
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

Datum der Erteilung der Zulassungen:
28. April 1994

Datum der letzten Verlängerung der Zulassungen:
23. März 2004

10. Stand der Information

12/2020

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt