

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ursosan 250 mg, harde capsules

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke harde capsule bevat 250 mg ursodeoxycholzuur (UDCA) als werkzame stof.  
Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Harde capsule  
Witte, harde gelatinecapsules (maat 0) met (bijna) wit poeder.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

Voor de oplossing van galstenen in de galblaas. De galstenen mogen geen schaduwen veroorzaken op een röntgenfoto en ook niet groter zijn dan 15 mm in doorsnede. De galblaas moet functioneren ondanks de galstenen.

Voor behandeling van refluxgastritis (gallige reflux).

Voor de symptomatische behandeling van primaire biliaire cholangitis (PBC), op voorwaarde dat er geen sprake is van verergerde levercirrose.

#### Pediatrische populatie

Voor de behandeling van hepatobiliaire aandoeningen gerelateerd aan cystische fibrose bij kinderen tussen 6 jaar en 18 jaar.

#### 4.2 Dosering en wijze van toediening

Er zijn geen leeftijdsbeperkingen voor het gebruik van Ursosan. Ursosan is geschikt voor patiënten met een lichaamsgewicht van 47 kg of meer.

De volgende dagelijkse dosering wordt aanbevolen voor de verschillende indicaties:

#### Voor het oplossen van cholesterolstenen

Ongeveer 10 mg ursodeoxycholzuur per kg lichaamsgewicht, overeenkomend met:

tot en met 60 kg	2 harde capsules
61 tot en met 80 kg	3 harde capsules
81 tot en met 100 kg	4 harde capsules
boven de 100 kg	5 harde capsules

De harde capsules dienen 's avonds voor het slapen gaan zonder te kauwen te worden doorgeslikt met water.

De capsules moeten regelmatig worden ingenomen.

De duur van de oplossing van galstenen bedraagt over het algemeen 6 tot 24 maanden. Als er geen vermindering van de galstenen is na 12 maanden, dient de behandeling niet worden voortgezet. Het resultaat van de behandeling dient om de 6 maanden echografisch of radiografisch te worden gecontroleerd. Tijdens de vervolgonderzoeken dient tevens te worden nagegaan of er in tussentijd calcificatie van de stenen is opgetreden. Als dit het geval is, dient de behandeling te worden beëindigd.

#### Behandeling van refluxgastritis (gallige reflux).

Neem 1 harde capsule Ursosan eenmaal per dag, in de avond voor het slapen gaan, heel doorgeslikt met water.

Ter behandeling van refluxgastritis (gallige reflux), moet Ursosan ingenomen worden gedurende 10 - 14 dagen. Over het algemeen komt de duur van de behandeling overeen met het ziekteverloop. De dienstdoende arts beslist over bijzonderheden tijdens de duur van de behandeling.

#### Voor symptomatische behandeling van primaire biliare cholangitis (PBC):

De dagelijkse dosering is afhankelijk van het lichaamsgewicht en varieert van 3 tot 7 harde capsules ( $14 \pm 2$  mg ursodeoxycholzuur per kg lichaamsgewicht).

Gedurende de eerste 3 maanden van de behandeling, dient Ursosan verspreid over de dag te worden ingenomen. Bij verbetering van de leverwaarden kan de dagelijkse dosering worden teruggebracht tot eenmaal daags 's avonds.

Lichaamsgewicht (kg)	Dagelijkse dosis (mg/kg/LG)	Ursosan 250 mg, harde capsules			
		eerste 3 maanden			vervolgens
		's ochtends	tussen de middag	's avonds	's avonds (1 × daags)
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
boven de 110	-	2	2	3	7

De harde capsules dienen ongekauwd te worden doorgeslikt met vloeistof. Zorg ervoor dat de tabletten regelmatig worden ingenomen.

Het gebruik van Ursosan in geval van PBC kan onbeperkt worden voortgezet.

Het is mogelijk dat in het begin van de behandeling van patiënten met primaire biliare cholangitis de klinische symptomen verergeren, bijvoorbeeld meer jeuk. Als dit het geval is dient de therapie te worden voortgezet met 1 harde capsule Ursosan per dag en de therapie kan geleidelijk voortgezet worden (verhoging van de dagelijkse dosering met 1 harde capsule per week), totdat de geplande dosering in het respectievelijke doseringsschema wordt bereikt.

#### Pediatrische populatie

##### Kinderen met cystische fibrose tussen de 6 en 18 jaar

20 mg/kg/dag verdeeld over 2–3 doses, met een verdere verhoging tot 30 mg/kg/dag indien nodig.

Lichaamsgewicht (kg)	Ursosan 250 mg, harde capsules		
	's ochtends	tussen de middag	's avonds
20–29	1	-	1
30–39	1	1	1
40–49	1	1	2
50–59	1	2	2
60–69	2	2	2
70–79	2	2	3

80–89	2	3	3
90–99	3	3	3
100–109	3	3	4
boven de 110	3	4	4

### 4.3 Contra-indicaties

Ursosan dient niet gebruikt te worden bij patiënten met:

- acute ontsteking van de galblaas en galwegen;
- afsluiting van de galwegen (afsluiting van de ductus choledochus of een ductus cysticus);
- frequente aanvallen van galkoliek;
- gecalcificeerde galstenen zichtbaar op een röntgenfoto;
- verminderd samentrekken van de galblaas;
- overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

#### Pediatrische populatie

Mislukte Kasai operatie of bij onvoldoend herstel van een goede galafvoer bij kinderen met biliaire atresie.

### 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Ursosan dient onder medisch toezicht te worden gebruikt.

Tijdens de eerste drie maanden van de behandeling dienen elke 4 weken de leverfunctiewaarden ASAT (SGOT), ALAT (SGPT) en  $\gamma$ -GT door de arts gecontroleerd te worden, daarna elke 3 maanden. Naast het onderscheid maken tussen wel of niet reagerende patiënten die behandeld worden voor primaire biliaire cholangitis, maakt deze controle ook een vroege detectie mogelijk van potentiële verslechtering van de leverfunctie, met name bij patiënten met gevorderde primaire biliaire cholangitis.

#### Bij gebruik voor het oplossen van cholesterolstenen

Om de therapeutische progressie van het oplossen van galstenen te kunnen beoordelen en om tijdig eventuele verkalking van de stenen te kunnen vaststellen, moet de galblaas afhankelijk van de afmeting van de stenen, 6 tot 10 maanden na aanvang van de behandeling worden gevisualiseerd (orale cholecystografie) met totaalbeelden en beelden van samentrekking in staande en liggende houding (echografische controle).

Indien de galblaas op röntgenfoto's niet kan worden gevisualiseerd, of in geval van verkalkte stenen, verminderd samentrekken van de galblaas of frequente aanvallen van galkoliek, dient Ursosan niet gebruikt te worden.

Vrouwelijke patiënten die Ursosan innemen voor het oplossen van galstenen dienen een effectieve niet-hormonale anticonceptiemethode te gebruiken, omdat hormonale anticonceptiva biliaire lithiasis kunnen versterken (zie rubrieken 4.5 en 4.6).

#### Bij gebruik voor de behandeling van gevorderde primaire biliaire cholangitis

In zeer zeldzame gevallen is afname van levercirrose waargenomen, wat gedeeltelijk verdween na het staken van de behandeling.

Bij patiënten met PBC kunnen in zeldzame gevallen de klinische symptomen verergeren aan het begin van de behandeling, bijvoorbeeld meer jeuk. In dit geval dient de dosering Ursosan te worden verlaagd tot een Ursosan capsule van 250 mg per dag, en vervolgens geleidelijk weer verhoogd te worden, zoals beschreven in rubriek 4.2.

Indien diarree optreedt, moet de dosering worden verlaagd. In geval van aanhoudende diarree moet de behandeling worden gestaakt.

#### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Ursosan dient niet gelijktijdig te worden gebruikt met colestyramine, colestipol of maagzuurremmers op basis van aluminiumhydroxide en/of smectiet (aluminiumoxide), omdat deze stoffen ursodeoxycholzuur in de darm binden en daardoor de absorptie en de werkzaamheid verminderen. Indien het gebruik van een dergelijke geneesmiddel noodzakelijk is, moet het tenminste 2 uur voor of na het gebruik van Ursosan worden ingenomen.

Ursosan kan de absorptie van ciclosporine in de darmen beïnvloeden. Bij patiënten die met ciclosporine worden behandeld, moet de bloedspiegel van ciclosporine worden gecontroleerd en de ciclosporine dosering zo nodig worden aangepast.

In incidentele gevallen kan Ursosan de absorptie van ciprofloxacine verminderen.

In een klinische studie onder gezonde vrijwilligers resulteerde het gelijktijdig gebruik van UDCA (500 mg/dag) en rosuvastatine (20 mg/dag) in licht verhoogde plasmaspiegels van rosuvastatine. Het klinisch belang van deze wisselwerking, ook met betrekking tot andere statines, is niet bekend.

Er is aangetoond dat ursodeoxycholzuur de piekplasmaconcentratie ( $C_{max}$ ) en de 'area under the curve' (AUC) van de calciumantagonist nitrendipine vermindert bij gezonde vrijwilligers. Nauwlettende controle van het resultaat van het gelijktijdig gebruik van nitrendipine en ursodeoxycholzuur wordt geadviseerd. Een verhoging van de dosering nitrendipine kan noodzakelijk zijn. Ook is een interactie met de verminderde therapeutisch werking van dapson gevonden.

Deze waarnemingen, samen met in-vitro resultaten, kunnen een aanwijzing zijn dat ursodeoxycholzuur mogelijk cytochroom P450 3A enzymen kan induceren. In een klinische studie met budesonide, een bekend cytochroom P450 3A substraat, is dit echter niet aangetoond.

Oestrogenen en bloedcholesterol-verlagende middelen zoals clofibraat, kunnen hepatische cholesteroluitscheiding doen toenemen en biliaire lithiasis bevorderen, wat de tegengestelde werking is van het gebruik van ursodeoxycholzuur voor het oplossen van galstenen.

#### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

##### Zwangerschap

Er zijn geen of beperkte gegevens over het gebruik van ursodeoxycholzuur bij zwangere vrouwen. In dierstudies is reproductietoxiciteit waargenomen, met name tijdens de vroege gestatiefase (zie rubriek 5.3). Ursosan dient niet tijdens de zwangerschap te worden gebruikt, tenzij strikt noodzakelijk.

Vrouwen die zwanger kunnen raken mogen alleen worden behandeld als zij betrouwbare anticonceptie gebruiken: niet-hormonale anticonceptie of orale anticonceptie met lage oestrogeen dosering wordt aanbevolen. Bij patiënten die Ursosan gebruiken voor het oplossen van galstenen dient echter effectieve niet-hormonale anticonceptie te worden gebruikt, aangezien hormonale orale anticonceptiva biliaire lithiasis kunnen doen toenemen.

Voordat met de behandeling wordt begonnen, dient een mogelijke zwangerschap te worden uitgesloten.

##### Borstvoeding

Volgens een aantal gedocumenteerde gevallen van vrouwen die borstvoeding geven, zijn de ursodeoxycholzuur spiegels in de moedermelk zeer laag en zijn er geen bijwerkingen te verwachten bij kinderen die borstvoeding krijgen.

##### Vruchtbaarheid

Dierstudies toonden geen invloed van ursodeoxycholzuur (UDCA) op de vruchtbaarheid aan (zie rubriek 5.3). Er zijn geen gegevens beschikbaar over vruchtbaarheid bij mensen na behandeling met ursodeoxycholzuur.

#### **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Ursodeoxycholzuur heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

#### **4.8 Bijwerkingen**

De beoordeling van bijwerkingen is gebaseerd op de volgende frequentiegegevens:

Zeer vaak ( $\geq 1/10$ )

Vaak ( $\geq 1/100$  tot  $< 1/10$ )

Soms ( $\geq 1/1.000$  tot  $< 1/100$ )

Zelden ( $\geq 1/10.000$  tot  $< 1/1.000$ )

Zeer zelden ( $< 1/10.000$ )

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

##### Maagdarmstelselaandoeningen

In klinische onderzoeken kwamen meldingen van kleverige ontlasting of diarree gedurende de behandeling met ursodeoxycholzuur vaak voor.

Zeer zelden werd melding gemaakt van ernstige pijn in de rechterbovenbuik tijdens de behandeling van primaire biliare cholangitis.

##### Lever- en galaandoeningen

Tijdens de behandeling met ursodeoxycholzuur kan in zeer zeldzame gevallen verkalking van galstenen optreden.

Tijdens de behandeling van gevorderde stadia van primaire biliare cholangitis, werd in zeer zeldzame gevallen afname van levercirrose waargenomen, wat gedeeltelijk verdween na het staken van de behandeling.

##### Onderhuidse of huidaandoeningen

In zeer zeldzame gevallen kan urticaria optreden.

##### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb. Website: [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl)

#### **4.9 Overdosering**

In geval van overdosis kan diarree optreden. In het algemeen zijn andere symptomen van overdosis onwaarschijnlijk omdat de absorptie van ursodeoxycholzuur afneemt met toename van de dosering en er daardoor meer wordt uitgescheiden met de feces.

Er zijn geen specifieke tegenmaatregelen nodig. De gevolgen van diarree moeten symptomatisch worden behandeld met herstel van de vocht- en elektrolytenbalans.

##### Aanvullende informatie voor bijzondere populaties:

Langetermijn, hoge dosering UDCA-therapie (28-30 mg/kg/dag) bij patiënten met primaire scleroserende cholangitis ('off label'-gebruik) werd geassocieerd met hogere frequenties van ernstige bijwerkingen.

### **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

#### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: gal- en levertherapie; galzuurpreparaten, ATC-code: A05AA02 en A05B.

Ursodeoxycholzuur komt in kleine hoeveelheden in menselijk gal voor.

Na orale toediening induceert het een daling van cholesterolsaturatie van de galblaas door het blokkeren van cholesterolresorptie in de darmen en daling van cholesteroluitscheiding in de gal. Een geleidelijke afbraak van cholesterolstenen wordt waarschijnlijk bereikt door dispersie van cholesterol en de vorming van vloeibare kristallen.

Het effect van ursodeoxycholzuur in lever- en cholestatische aandoeningen is, volgens de huidige kennis, gebaseerd op relatieve uitwisseling van lipofiele, detergensachtige, toxische galzuren voor hydrofiel, cutoprotectief, niet-toxisch ursodeoxycholzuur, een verbetering van de secretoire prestatie van levercellen en immunoregulatieve processen.

### Pediatrische patiënten

#### Cystische fibrose

Er zijn klinische rapporten beschikbaar gebaseerd op meer dan 10 jaar praktijkervaring met UDCA behandelingen van pediatrische patiënten die lijden aan cystische fibrose geassocieerd met lever- en galaandoeningen (CFAHD). Er is bewijs dat de behandeling met UDCA de proliferatie kan verminderen, de progressie van histologische schade kan stoppen en zelfs lever- en galaandoeningen kan terugdraaien wanneer toegediend in een vroeg stadium van CFAHD. Behandeling met UDCA moet zo snel mogelijk worden begonnen zodra CFAHD is vastgesteld om de doeltreffendheid van de behandeling te optimaliseren.

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

Na orale toediening wordt ursodeoxycholzuur snel in het jejunum en het eerste deel van het ileum opgenomen door passief transport, en in het laatste deel van het ileum door actief transport. De resorptiegraad bedraagt over het algemeen 60-80%. Na resorptie neemt het galzuur vrijwel alle glycine en taurine aminozuren in de lever op, waarna biliaire uitscheiding volgt. Tijdens de eerste klaringsronde door de lever bedraagt de resorptiegraad 60%. Afhankelijk van de dagelijkse dosering en de onderliggende ziekte of de leveraandoening, hoopt zich meer hydrofiel ursodeoxycholzuur in de gal op. Tegelijkertijd vindt een relatieve afname van de andere, meer lipofiele, galzuren plaats.

In de darmen vindt een gedeeltelijke bacteriële afbraak tot 7-keto lithocholinezuur en lithocholinezuur plaats. Het lithocholinezuur is levertoxisch en induceert parenchymatische leverschade bij een aantal diersoorten. Bij mensen wordt het slechts in zeer kleine mate opgenomen. Het wordt door de lever gesulfateerd en zo gedetoxificeerd waarna opnieuw biliaire en daaropvolgend fecale uitscheiding kan plaatsvinden.

De biologische halfwaardetijd van ursodeoxycholzuur is ongeveer 3,5 tot 5,8 dagen.

## **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

### Acute toxiciteit

Onderzoeken uitgevoerd op dieren betreffende acute toxiciteit hebben geen toxische schade aangetoond.

### Chronische toxiciteit:

Subchronische toxiciteitsonderzoeken met apen toonden hepatotoxische effecten aan in groepen die hoge doseringen ontvingen, inclusief functionele veranderingen (bijv. leverenzymveranderingen) en morfologische veranderingen zoals galgangproliferatie, portale ontstekingsplekken en hepatocellulaire necrose. Deze toxische effecten zijn hoogstwaarschijnlijk toe te schrijven aan lithocholzuur, een metabool van ursodeoxycholzuur, dat in apen - in tegenstelling tot in mensen - niet gedetoxificeerd wordt.

Klinische ervaring bevestigt dat de beschreven hepatotoxische effecten geen duidelijke relevantie hebben bij mensen.

### Kankerverwekkend en mutageen potentieel

Langetermijnstudies in muizen en ratten leverden geen bewijs voor kankerverwekkend potentieel van ursodeoxycholzuur.

*In vitro* en *in vivo* genetische toxicologietests met ursodeoxycholzuur waren negatief.

### Reproductietoxiciteit

In studies met ratten kwamen misvormingen aan de staart voor bij een dosering van 2.000 mg ursodeoxycholzuur per kg lichaamsgewicht. In konijnen werden geen teratogene effecten gevonden, hoewel er wel embryotoxische effecten waren (vanaf een dosis van 100 mg per kg lichaamsgewicht). Ursodeoxycholzuur had geen effect op de vruchtbaarheid van ratten en had geen invloed op de peri- en postnatale ontwikkeling van het nageslacht.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

- Maïszetmeel
- Gepregelatiniseerd maïszetmeel
- Watervrij colloïdaal siliciumdioxide (E551)
- Magnesiumstearaat (E470b)
- Gelatine (E441)
- Titaandioxide (E171)

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

4 jaar

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

PVC/PVdC en Al blisterverpakking, doos

Verpakkingsgrootte: 10, 20, 30, 40, 50, 60, 80, 90 of 100 capsules.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Geen bijzondere vereisten.

## **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

PRO.MED.CS Praha a.s.

Telčská 377/1

Michle, 140 00 Praha 4

Tsjechië

**8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

RVG 120431

**9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 13 maart 2018

Datum van laatste verlenging: 4 januari 2023

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 9: 19 mei 2022