

URSODEOXYCHOLZUUR TEVA 300 MG
URSODEOXYCHOLZUUR TEVA 500 MG
tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 21 februari 2024

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 1

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ursodeoxycholzuur Teva 300 mg, tabletten
Ursodeoxycholzuur Teva 500 mg, tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke 300 mg tablet bevat 300 mg ursodeoxycholzuur.
Elke 500 mg tablet bevat 500 mg ursodeoxycholzuur.

Hulpstof met bekend effect

Elke 300 mg tablet bevat 285 mg lactosemonohydraat.
Elke 500 mg tablet bevat 475 mg lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tabletten.

300 mg: witte tot gebroken witte, 19 mm ovale tabletten. De tabletten hebben een breukstreep aan een zijde en de inscriptie 'URS 300' aan de andere zijde.

500 mg: witte tot gebroken witte, 19 mm langwerpige tabletten. De tabletten hebben een breukstreep aan een zijde en de inscriptie 'URS 500' aan de andere zijde.

De breukstreep is alleen om het breken te vereenvoudigen zodat het inslikken makkelijker gaat en niet om de tablet in gelijke doses te verdelen.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Het oplossen van röntgendoorschijnende (röntgen-negatieve) cholesterolgalstenen, met een doorsnede van niet meer dan 15 mm, bij patiënten met een goed functionerende galblaas.

Pediatrische patiënten

Hepatobiliaire aandoening geassocieerd met cystische fibrose bij kinderen van 6 tot 18 jaar.

4.2 Dosering en wijze van toediening

URSODEOXYCHOLZUUR TEVA 300 MG
URSODEOXYCHOLZUUR TEVA 500 MG
tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 21 februari 2024

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 2

Dosering

Volwassenen en ouderen

Oplossen van galstenen

Een dagelijkse dosering van 8 tot 12 mg/kg ursodeoxycholzuur zal bij het grootste deel van de gevallen voor cholesteroldesaturatie zorgen. Na 4-6 weken behandelen kan de meting van de lithogene index in de galrijke duodenale drainagevloeistof nuttig zijn bij het bepalen van de minimale effectieve dosering. De laagst bevonden effectieve dosering is 4 mg/kg. Deze dosering zou verdeeld moeten worden in twee toedieningen na de maaltijd. Eén toediening moet altijd na de avondmaaltijd worden ingenomen.

De duur van de behandeling om de galstenen op te lossen zal gewoonlijk niet langer zijn dan 2 jaar. Er moet regelmatige controle zijn in de vorm van röntgenonderzoek van de galblaas. De behandeling moet worden voortgezet gedurende drie tot vier maanden nadat radiologisch is vastgesteld dat de galstenen volledig zijn opgelost. Elke tijdelijke onderbreking van de behandeling, die drie tot vier weken aanhoudt, zorgt dat de gal terug kan keren naar een staat van supersaturatie en verlengt de totale duur van de therapie. In sommige gevallen komen stenen voor na een succesvolle behandeling.

Pediatrische patiënten

Kinderen met cystische fibrose van 6 jaar tot 18 jaar. Behandeling van hepatobiliaire aandoeningen geassocieerd met cystische fibrose 20 mg/kg/dag verdeeld in twee tot drie doses. Indien nodig te verhogen tot 30 mg/kg/dag.

Wijze van toediening

Voor oraal gebruik.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof, galzuren of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Acute ontstekingen van de galblaas of de galwegen.
- Occlusie van de galwegen (occlusie van de ductus choledochus of ductus cysticus).
- Frequente episoden van galkoliek.
- Röntgenondoorschijnende, verkalkte galstenen.
- Verminderde contractiliteit van de galblaas.
- Niet-werkende galblaas.
- Prikkelbaredarmsyndroom.
- Lever- en intestinale aandoeningen die de enterohepatische recirculatie van galzuren verstoren:
 - extra-hepatische cholestase
 - intra-hepatische cholestase
 - ileale resectie
 - regionale ileitis

URSODEOXYCHOLZUUR TEVA 300 MG
URSODEOXYCHOLZUUR TEVA 500 MG
tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 21 februari 2024

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 3

- ileale stoma.
- Acute, chronische of ernstige leveraandoening.
- Actieve darmzweer.
- Actieve maagzweer.

Pediatrische patiënten

Onsuccesvolle porto-enterostomie of niet herstelde goede galstroom bij kinderen met biliare atresie.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Ursodeoxycholzuur moet onder medisch toezicht worden ingenomen.

Tijdens de eerste drie maanden van de behandeling dienen elke 4 weken de leverfunctiewaarden ASAT (SGOT), ALAT (SGPT) en γ -GT door de arts te worden gecontroleerd, daarna elke 3 maanden. Deze monitoring maakt vroege detectie van mogelijke leververslechtering mogelijk.

Enterolieten bij patiënten met risico op darmstenose of -stasis

Er zijn zeldzame postmarketingmeldingen geweest van met ursodeoxycholzuur behandelde patiënten die enterolieten (bezoars) ontwikkelden, resulterend in obstructieve symptomen die een chirurgische ingreep vereisten. Deze patiënten hadden medische aandoeningen die hen gevoelig maakten voor darmstenose of -stasis (bijv. chirurgische enteroanastomosen, de ziekte van Crohn). Dergelijke aandoeningen worden vermeld als contra-indicaties, zie rubriek 4.3. De ontwikkeling van enterolieten werd enkele jaren na het starten van de chronische behandeling met ursodeoxycholzuur gemeld. Als een patiënt obstructieve gastro-intestinale symptomen vertoont, stop dan met ursodeoxycholzuur totdat een klinische evaluatie is uitgevoerd.

Wanneer gebruikt voor het oplossen van galstenen

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 totaalbeeld en occlusiebeelden in staande en liggende houding (ultrasone controle).

Indien de galblaas op röntgenfoto's niet kan worden gevisualiseerd, of in geval van verkalkte stenen, verminderde contractiliteit van de galblaas of frequente episodes van galkoliek, mag ursodeoxycholzuur niet worden gebruikt.

Vrouwelijke patiënten die ursodeoxycholzuur gebruiken voor het oplossen van galstenen, dienen een effectieve niet-hormonale anticonceptiemethode te gebruiken, aangezien hormonale anticonceptiva de biliare lithiasis kunnen verhogen (zie rubrieken 4.5 en 4.6).

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

URSODEOXYCHOLZUUR TEVA 300 MG
URSODEOXYCHOLZUUR TEVA 500 MG
tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 21 februari 2024

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 4

Inname van veel calorieën en cholesterol moet worden vermeden. Een cholesterolarm dieet zal de effectiviteit van ursodeoxycholzuur verhogen.

Hulpstoffen

Lactose

Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, totale-lactasedeficiëntie of glucose-galactose-malabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Ursodeoxycholzuur mag niet gelijktijdig worden toegediend met colestyramine, colestipol of antacida die aluminiumhydroxide bevatten en/of smectiet (aluminiumoxide), omdat deze preparaten ursodeoxycholzuur in de darm binden en daardoor de absorptie en werkzaamheid van ursodeoxycholzuur remmen.

Indien het gebruik van een dergelijk geneesmiddel nodig is moet het tenminste 2 uur vóór of ná de ursodeoxycholzuurtabletten worden ingenomen.

Houtskool kan de absorptie van ursodeoxycholzuur verminderen.

Ursodeoxycholzuur kan de absorptie van ciclosporine vanuit de darm beïnvloeden. Bij patiënten die worden behandeld met ciclosporine moeten de bloedconcentraties van deze stof worden gecontroleerd door een arts en de ciclosporinedosering zo nodig worden aangepast.

In geïsoleerde gevallen kan ursodeoxycholzuur de absorptie van ciprofloxacine verminderen.

In een klinische studie bij gezonde vrijwilligers resulteerde gelijktijdig gebruik van ursodeoxycholzuur (500 mg/dag) en rosuvastatine (20 mg/dag) in licht verhoogde plasmaspiegels van rosuvastatine. De klinische relevantie van deze interactie 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. Nauwgezette controle van het resultaat van gelijktijdig gebruik van nitrendipine en ursodeoxycholzuur wordt aanbevolen. Een verhoging van de dosis nitrendipine kan nodig zijn. Ook is een interactie met dapson gemeld, met vermindering van het therapeutisch effect ervan. Deze waarnemingen, samen met in vitro gegevens, zouden een aanwijzing kunnen vormen dat ursodeoxycholzuur cytochroom P450 3A-enzymen kan induceren. Inductie is echter niet waargenomen in een goed opgezet interactieonderzoek met budesonide, een bekend cytochroom P450 3A-substraat.

URSODEOXYCHOLZUUR TEVA 300 MG
URSODEOXYCHOLZUUR TEVA 500 MG
tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 21 februari 2024

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 5

Oestrogenen en bloedcholesterolverlagende middelen zoals clofibraat verhogen de secretie van cholesterol door de lever en kunnen daarom biliare lithiasis bevorderen, wat een tegeneffect is van ursodeoxycholzuur dat wordt gebruikt voor het oplossen van galstenen. Het is aanbevolen om middelen die bekend staan de cholesteroleliminatie in het gal te verhogen niet tegelijkertijd voor te schrijven met ursodeoxycholzuur.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen of beperkte gegevens over het gebruik van ursodeoxycholzuur bij zwangere vrouwen. Uit dierstudies is reproductietoxiciteit gebleken tijdens de vroege gestatiefase (zie rubriek 5.3). Daarom mag ursodeoxycholzuur niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt tenzij er een duidelijke noodzaak is. Vrouwen die mogelijk vruchtbaar zijn, moeten alleen behandeld worden als zij betrouwbare anticonceptie gebruiken; niet-hormonale anticonceptie of orale anticonceptie met lage dosering oestrogenen worden aanbevolen. Bij patiënten die ursodeoxycholzuur gebruiken voor het oplossen van galstenen dient echter effectieve niet-hormonale anticonceptie te worden gebruikt, omdat hormonale orale anticonceptiva biliare lithiasis kunnen doen toenemen. Voordat met de behandeling wordt begonnen moet een mogelijk zwangerschap worden uitgesloten.

Borstvoeding

Volgens enkele gedocumenteerde gevallen van vrouwen die borstvoeding geven, zijn de melkspiegels van ursodeoxycholzuur erg laag en zijn er waarschijnlijk geen bijwerkingen te verwachten bij zuigelingen die borstvoeding krijgen.

Vruchtbaarheid

Dierstudies hebben geen invloed van ursodeoxycholzuur op de vruchtbaarheid aangetoond. Gegevens bij de mens over effecten op de vruchtbaarheid na behandeling met ursodeoxycholzuur zijn niet beschikbaar.

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

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

4.8 Bijwerkingen

De evaluatie van de bijwerkingen is gebaseerd op de volgende frequenties:

Zeer vaak ($\geq 1/10$)

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

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

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

Zeer zelden ($< 1/10.000$)

URSODEOXYCHOLZUUR TEVA 300 MG
URSODEOXYCHOLZUUR TEVA 500 MG
tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 21 februari 2024

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 6

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

Tabel met bijwerkingen

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerking
Maagdarmstelsel-aandoeningen	Vaak	Diarree, kleverige ontlasting
	Niet bekend	Braken, misselijkheid
Lever- en galaandoeningen	Zeer zelden	Verkalking van galstenen
Huid- en onderhuidaandoeningen	Zeer zelden	Urticaria
	Niet bekend	Pruritus

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.

4.9 Overdosering

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

Er zijn geen specifieke maatregelen nodig en de gevolgen van diarree moeten symptomatisch worden behandeld met herstel van de vocht- en elektrolytenbalans. Echter, ionenuitwisselingsharsen kunnen bruikbaar zijn om galzuur te binden in de darmen. Het wordt aanbevolen om de leverfunctiewaarden te monitoren.

Aanvullende informatie over speciale populaties

Langdurige, hooggedoseerde ursodeoxycholzuurtherapie (28-30 mg/kg/dag) bij patiënten met primaire scleroserende cholangitis (off-label gebruik) ging gepaard met hogere percentages van ernstige bijwerkingen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: galzuren en derivaten, ATC-code: A05AA02.

Werkingsmechanisme

Ursodeoxycholzuur is een galsteen oplozend middel dat werkt door de hoeveelheid cholesterol in de gal te verlagen.

Farmacodynamische effecten

URSODEOXYCHOLZUUR TEVA 300 MG
URSODEOXYCHOLZUUR TEVA 500 MG
tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 21 februari 2024

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 7

Dit kan zowel door een verlaging van de hepatische cholesterolsynthese, door een verminderde opname van cholesterol of door beiden.

Pediatrische patiënten

Cystische fibrose

Uit klinische meldingen is langdurige ervaring tot 10 jaar en langer beschikbaar met ursodeoxycholzuurbehandeling bij pediatrische patiënten die lijden aan hepatobiliaire aandoeningen geassocieerd met cystische fibrose (CFAHD). Er zijn aanwijzingen dat behandeling met ursodeoxycholzuur de galwegproliferatie kan remmen, de progressie van histologische schade tot stilstand kan brengen en zelfs hepatobiliaire veranderingen ongedaan kan maken als de behandeling plaatsvindt in een vroegtijdig stadium van CFAHD. De behandeling met ursodeoxycholzuur dient te worden ingesteld zodra de CFAHD-diagnose is gesteld, teneinde de effectiviteit van de behandeling te optimaliseren.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

De intestinale absorptie na een orale toediening ursodeoxycholzuur is hoog, met een “*first-pass-clearance*” van 50-60%. Studies tonen aan dat passieve diffusie voorkomt, waarbij het middel de enterohepatische circulatie binnenkomt en een efficiënte hepatische extractie ondergaat. De “spillover” in de systemische bloedtoevoer is hierdoor minimaal. Plasmawaarden zijn klinisch niet relevant, maar kunnen bruikbaar zijn om de therapietrouw te controleren. Plasmawaarden bereiken na ongeveer 60 minuten na inname een maximumconcentratie, waarbij drie uur later nog een piek wordt gezien.

Distributie

Ursodeoxycholzuur wordt in de lever snel geconjugeerd met glycine of taurine.

Biotransformatie

Microbiële biotransformatie van het middel en zijn metabolieten gebeurt als zij de enterohepatische circulatie verlaten. Zij zijn tijdens de behandeling met ursodeoxycholzuur verantwoordelijk voor hoge waarden lithocholzuur en 7-keto-lithocholzuur in de feces.

Eliminatie

Intestinale flora hydrolyseren ook geconjugeerd middel terug naar de moederverbinding en interconverteren ursodeoxycholzuur en chenodeoxycholzuur.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In ratten en konijnen werden bij de toediening van ursodeoxycholzuur geen teratogene effecten gevonden. Bij hogere doseringen in ratten kwam embryotoxiciteit voor, dit leek vooral het geval in het vroege gestatiestadium.

URSODEOXYCHOLZUUR TEVA 300 MG
URSODEOXYCHOLZUUR TEVA 500 MG
tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 21 februari 2024

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 8

Galzuren zijn tumorpromoters bij dikkedarmcarcinogenese, maar er is geen bewijs dat zij carcinogeen zijn. In tweejarige carcinogeniteitsstudies was ursodeoxycholzuur niet tumorigeen in muizen. In ratten werd een niet-klinisch relevante stijging in adrenale feochromocytomen waargenomen.

Ursodeoxycholzuur heeft een lage toxiciteit bij orale toediening. Echter, in hoge doseringen, is aangetoond dat de lever een doelorgaan is in alle onderzochte dieren (vanwege de hepatotoxische oorsprong van het metaboliet lithocholzuur). Deze effecten werden gezien bij een 3 tot 80-voudige stijging van de dosering op basis van lichaamsgewicht dan de maximale dagelijkse dosering bedoeld voor mensen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Lactosemonohydraat
Gepregelatineerd maïszetmeel
Natriumzetmeelglycolaat
Gezuiverde talk
Magnesiumstearaat

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PVC/Aluminiumblisterverpakkingen.

60 of 100 tabletten verpakt in een kartonnen doos.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

**URSODEOXYCHOLZUUR TEVA 300 MG
URSODEOXYCHOLZUUR TEVA 500 MG
tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 21 februari 2024

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 9

Geen bijzondere vereisten.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

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

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederland

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

RVG 120752, Ursodeoxycholzuur Teva 300 mg, tabletten
RVG 120759, Ursodeoxycholzuur Teva 500 mg, tabletten

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 17 juli 2018
Datum van laatste verlenging: 2 maart 2023

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.4: 8 februari 2024

0224.9v.LD