

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ursodeoxycholzuur Sandoz 300 mg, tabletten  
Ursodeoxycholzuur Sandoz 450 mg, tabletten

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke Ursodeoxycholzuur Sandoz 300 tablet bevat 300 mg ursodeoxycholzuur.  
Elke Ursodeoxycholzuur Sandoz 450 tablet bevat 450 mg ursodeoxycholzuur.

### Hulpstof met bekend effect:

Elke Ursodeoxycholzuur Sandoz 300 tablet bevat 100 mg lactosemonohydraat  
Elke Ursodeoxycholzuur Sandoz 450 tablet bevat 150 mg lactosemonohydraat

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet

Ursodeoxycholzuur Sandoz 300 mg: ronde witte tabletten met een glad oppervlak en met een breukstreep.  
Ursodeoxycholzuur Sandoz 450 mg: witte, capsulevormige tabletten met een glad oppervlak.

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

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

1. Het oplossen van cholesterol-galstenen bij patiënten:
  - die één of meer Röntgendoorschijnende (Röntgennegatieve) galstenen, bij voorkeur met een doorsnede van niet meer dan 15 mm, in een goed functionerende galblaas hebben;
  - die een chirurgisch ingreep weigeren of waarbij chirurgisch ingrijpen is gecontra-indiceerd;
  - bij wie een oververzadiging van cholesterol is aangetoond door een chemisch onderzoek van de gal verkregen door duodenumsondage.
2. Primaire Biliaire Cholangitis.

### Pediatrische patiënten

3. Hepatobiliaire aandoeningen bij kinderen met cystische fibrose van 6 tot 18 jaar.

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

#### Dosering

De dosering dient berekend te worden op basis van het lichaamsgewicht van de patiënt. De berekende dosering dient te worden afgerond naar het dichtstbijzijnde aantal tabletten.

#### Oplossen van cholesterolstenen

Gebruikelijke dosering: 8 tot 10 mg/kg/dag, of 2 tot 3 tabletten van 300 mg of 2 tabletten van 450 mg. De

dagelijkse dosering kan in twee of drie keer worden ingenomen na de maaltijden: twee tabletten moeten altijd worden ingenomen na de avondmaaltijd.

Er kan ook gekozen worden voor een éénmalige avonddosering (bijvoorbeeld een patiënt van 60 kg, 's avonds twee tabletten van 300 mg). Bij voorkeur dient deze éénmalige dosis één uur voor het slapen gaan en ± twee uur na de avondmaaltijd te worden ingenomen met een glas melk of een kleine snack.

De duur van de behandeling om lyse van galstenen te verkrijgen hangt af van hun grootte, maar is meestal niet korter dan drie tot vier maanden. Voor een goede beoordeling van het resultaat van de therapie is het nodig om bij aanvang van de kuur de grootte van de stenen nauwkeurig vast te stellen en deze verder geregeld, bijvoorbeeld ieder half jaar, door middel van een nieuwe röntgencontrastopname en/of echografische opname te controleren.

Bij patiënten bij wie, na een half jaar behandeling met de aangegeven dosering, de stenen niet in grootte zijn afgenomen, wordt aanbevolen om de lithogene index in de gal te bepalen door middel van een duodenumsondage. Wanneer de gal een index van > 1,0 heeft, is het onwaarschijnlijk dat een gunstig resultaat kan worden verkregen en is het beter een andere vorm van behandeling voor de galstenen te overwegen.

De behandeling moet worden voortgezet gedurende drie tot vier maanden nadat door middel van een echografische controle is vastgesteld dat de galstenen volledig zijn opgelost. Een onderbreking van de behandeling gedurende drie tot vier weken heeft een terugkeer tot oververzadiging van de gal tot gevolg en verlengt de totale duur van de therapie. De onderbreking van de behandeling na oplossing van de galstenen kan gevolgd worden door een recidief.

#### Primaire biliare cholangitis

De dosering van ursodeoxycholzuur bij primaire biliare cholangitis (stadia I-III) bedraagt 12-15 mg/kg/dag overeenkomend met twee tot vier tabletten van 300 mg, in te nemen in twee tot drie doses gedurende de dag, of met twee tabletten van 450 mg, in te nemen in twee doses gedurende de dag.

De dosering van ursodeoxycholzuur bij primaire biliare cholangitis stadium IV en een verhoogd serum bilirubinegehalte (> 40µg/l), dient in eerste instantie slechts de helft van de normale dosering te bedragen (6 tot 8 mg/kg/dag). Hierna dient gedurende enige weken de leverfunctie goed gecontroleerd te worden (eenmaal per twee weken, gedurende zes weken). Indien er geen verslechtering van de leverfunctie (AF, ALAT (SGPT), ASAT (SGOT), γ-GT, bilirubine) en ook geen toename van de jeuk optreedt, dan kan de dosering verder worden opgehoogd naar het gebruikelijke niveau. Overigens dient dan opnieuw de leverfunctie goed te worden gecontroleerd gedurende enige weken. Vindt wederom geen verslechtering van de leverfunctie plaats, kan de patiënt langdurig op de normale dosering worden gehouden.

Aan patiënten met primaire biliare cholangitis stadium IV zonder verhoogd serum bilirubinegehalte, is het geoorloofd direct de normale aanvangsdosering te geven. Overigens geldt ook hier dat nauwgezette controle van de leverfunctie, zoals hierboven uiteengezet, dient plaats te vinden.

De behandeling van primaire biliare cholangitis zal regelmatig moeten worden beoordeeld aan de hand van leverwaarden (laboratorium) en klinische bevindingen.

#### Pediatrische populatie

##### Kinderen met cystische fibrose van 6 jaar tot 18 jaar

##### Behandeling van hepatobiliaire aandoeningen ten gevolge van cystische fibrose

20 mg/kg/dag verdeeld in twee tot drie doses. Indien nodig te verhogen tot 30 mg/kg/dag. Dit komt overeen met twee tot vijf tabletten van 300 mg, of met twee tot drie tabletten van 450 mg.

#### Wijze van toediening

Indien de patiënt vanwege de grootte van de tablet moeite heeft met het doorslikken, dan mag de tablet zonodig op de deelstreep gehalveerd worden, zodat tweemaal direct na elkaar een halve tablet ingenomen kan worden.

### 4.3 Contra-indicaties

Ursodeoxycholzuur Sandoz tabletten mogen niet worden gebruikt bij patiënten met:

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een 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).
- Veelvuldige galkolieken.
- Röntgenondoorschijnende verkalkte galstenen
- Verminderde contractiliteit van de galblaas.
- Overgevoeligheid voor galzuren.
- Actieve maag- en duodenumulcera.

#### Pediatrische populatie

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

### 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Ursodeoxycholzuur Sandoz tabletten dienen 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 te worden gecontroleerd, daarna elke 3 maanden. Naast het onderscheid kunnen maken tussen wel of niet reagerende patiënten die behandeld worden voor primaire biliare cholangitis, maakt deze controle ook een vroege detectie mogelijk van potentiële verslechtering van de leverfunctie, met name bij patiënten met gevorderde primaire biliare cholangitis.

#### Bij gebruik 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 occlusies 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, moet de behandeling met Ursodeoxycholzuur Sandoz worden gestaakt.

#### Bij gebruik voor de behandeling van gevorderde primaire biliare cholangitis:

In zeer zeldzame gevallen is decompensatie van levercirrose waargenomen, die gedeeltelijk afnam na het staken van de behandeling.

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

Vrouwelijke patiënten die Ursodeoxycholzuur Sandoz gebruiken voor het oplossen van galstenen, dienen een effectieve niet hormonale methode van contraceptie te gebruiken aangezien hormonale contraceptie de vorming van galstenen kan doen toenemen (zie rubrieken 4.5 en 4.6).

#### Lactose

Ursodeoxycholzuur Sandoz 300 mg bevat 100 mg lactose en Ursodeoxycholzuur Sandoz 450 mg bevat 150 mg lactose per tablet.

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

### 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interacties

Ursodeoxycholzuur Sandoz tabletten dienen niet gelijktijdig te worden gebruikt met colestyramine, colestipol of een antacidum 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 dergelijk geneesmiddel nodig is moet het ten minste 2 uur vóór of ná Ursodeoxycholzuur Sandoz worden ingenomen.

Ursodeoxycholzuur Sandoz kan de absorptie van ciclosporine uit de darm verhogen. Bij patiënten die met ciclosporine worden behandeld moet de bloedspiegel daarvan worden gecontroleerd en de ciclosporine dosering zo nodig worden aangepast.

In losstaande gevallen kan Ursodeoxycholzuur Sandoz de absorptie van ciprofloxacine verminderen.

In een klinische studie bij gezonde vrijwilligers resulteerde het gelijktijdig gebruik van ursodeoxycholzuur (500 mg/dag) en rosuvastatine (20 mg/dag) tot licht verhoogde rosuvastatinespiegels. De klinische relevantie van deze interactie, ook met de andere statines, is niet bekend.

Er is aangetoond dat ursodeoxycholzuur de piekplasmaconcentratie ( $C_{max}$ ) en de AUC van de calciumantagonist nitrendipine vermindert. 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. Gecontroleerde studies hebben echter aangetoond dat ursodeoxycholzuur geen relevant inducerend effect heeft op cytochroom P450 3A enzymen.

Oestrogenen en bloedcholesterol verlagende middelen zoals clofibraat kunnen biliare lithiase doen toenemen; dit effect is tegengesteld aan 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. Uit dierstudies is reproductietoxiciteit aangetoond tijdens de vroege gestatiefase (zie rubriek 5.3). Daarom mag Ursodeoxycholzuur Sandoz niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt tenzij er een duidelijke noodzaak is.

##### Vrouwen die zwanger kunnen worden

Vrouwen die zwanger kunnen worden mogen alleen met ursodeoxycholzuur worden behandeld als zij betrouwbare anticonceptie gebruiken: non-hormonale anticonceptie of orale anticonceptie met lage dosering oestrogenen wordt aanbevolen. Bij patiënten die Ursodeoxycholzuur Sandoz gebruiken voor het oplossen van galstenen dient echter effectieve non-hormonale anticonceptie te worden gebruikt, omdat hormonale orale anticonceptiva biliare lithiase kunnen doen toenemen (zie rubriek 4.4).

Voordat met de behandeling wordt begonnen moet een mogelijk zwangerschap worden uitgesloten.

##### Borstvoeding

Volgens enkele gedocumenteerde gevallen van vrouwen die borstvoeding geven, zijn de waarden van ursodeoxycholzuur in moedermelk erg laag en zijn er waarschijnlijk geen bijwerkingen te verwachten bij zuigelingen die borstvoeding krijgen. De behandeling met ursodeoxycholzuur en de voordelen van borstvoeding dienen afgewogen te worden tegen het mogelijke risico voor het kind.

##### Vruchtbaarheid

Dierstudies hebben geen invloed aangetoond van ursodeoxycholzuur op de vruchtbaarheid (zie rubriek 5.3). Humane gegevens over vruchtbaarheidseffecten na behandeling met ursodeoxycholzuur zijn niet beschikbaar.

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

Er zijn geen effecten op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te besturen waargenomen.

## 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 ( $<1/10.000$ )

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

*Maagdarmstelselaandoeningen:*

Vaak: klevrige ontlasting of diarree

Zeer zelden: ernstige pijn in de rechter bovenbuik tijdens de behandeling van primaire biliare cholangitis

*Lever- en galaandoeningen:*

Zeer zelden:

- verkalking van galstenen
- decompensatie van levercirrose (tijdens de behandeling van gevorderde stadia van primaire biliare cholangitis), die gedeeltelijk afnam na het staken van de behandeling.

*Overgevoeligheidsreacties:*

Zeer zelden: urticaria

### 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 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 faeces wordt uitgescheiden.

Wanneer diarree optreedt, moet de dosering verminderd worden en in het geval van persisterende diarree moet de behandeling gestaakt worden.

Er zijn geen specifieke maatregelen nodig en de gevolgen van diarree moeten symptomatisch worden behandeld met herstel van de vocht- en electrolytenbalans.

Er zijn geen gegevens bekend die wijzen op schadelijke bijwerkingen van ursodeoxycholzuur bij overdoseringen.

*Aanvullende informatie of speciale populaties*

Langdurige, hoge dosis ursodeoxycholzuurtherapie (28-30 mg/kg/dag) bij patiënten met primaire sclerotiserende cholangitis (off-label gebruik) werd in verband gebracht met hogere frequentie van ernstige bijwerkingen.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: Gal behandeling - galzuur preparaten, ATC-code: A05AA02

### Werkingsmechanisme

Galzuren behoren tot de belangrijkste componenten van gal en spelen een rol bij het stimuleren van de galproductie. Galzuren zijn ook belangrijk om cholesterol in de gal in oplossing te houden. Bij de gezonde mens is de verhouding tussen de concentratie cholesterol en galzuren in de gal zodanig dat het cholesterol in oplossing blijft gedurende het grootste deel van de dag. Zo kunnen zich geen galstenen vormen (de gal is niet-lithogeen). Bij patiënten met cholesterolstenen in de gal is deze verhouding veranderd en is de gal oververzadigd met cholesterol (de gal is lithogeen). Dit kan na enige tijd een precipitatie van cholesterolkristallen en de vorming van galstenen veroorzaken. Het ursodeoxycholzuur kan lithogene gal in niet-lithogene gal omzetten en geleidelijk ook de cholesterolgalstenen tot oplossing brengen.

### Farmacodynamische effecten

Onderzoeken naar het effect van ursodeoxycholzuur op de cholestase bij patiënten met gestoorde gal-afvoer en op de klinische verschijnselen bij patiënten met primaire biliare cholangitis en cystische fibrose hebben aangetoond dat de cholestatische verschijnselen in het bloed (te meten aan de verhoogde waarde van alkalische fosfatase (AF), gamma-GT en bilirubine) en de jeuk snel afnamen, terwijl ook bij de meeste patiënten de moeheid verminderde.

### Pediatrische populatie

#### Cystische fibrose

In klinische onderzoeken is langdurige ervaring tot 10 jaar opgedaan met ursodeoxycholzuur-behandeling bij pediatrie patiënten die lijden aan hepatobiliaire aandoeningen ten gevolge van cystische fibrose (CFAHD). Er is bewijs dat behandeling met ursodeoxycholzuur de galgangproliferatie kan afremmen, de progressie van histologische schade tot staan kan brengen en zelf de hepatobiliaire veranderingen ongedaan kan maken indien 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

Ongeveer 90% van de therapeutische dosis van ursodeoxycholzuur wordt na orale toediening snel in de dunne darm geabsorbeerd.

### Distributie

Na resorptie, wordt ursodeoxycholzuur opgenomen in de lever (er is een aanzienlijk "first-pass-effect"), waar het wordt geconjugeerd met glycine of taurine en vervolgens uitgescheiden in de galwegen. Slechts een klein gedeelte van ursodeoxycholzuur wordt in de systemische circulatie aangetroffen en dit wordt renaal uitgescheiden.

Na herhaalde dosering, bereikt de ursodeoxycholzuur concentratie in de gal een "steady state" na ongeveer 3 weken: de totale concentratie van ursodeoxycholzuur wordt echter nooit hoger dan ongeveer 60% van de totale galzure concentratie in de gal, ook bij hoge doseringen.

### Biotransformatie

Met uitzondering van conjugatie, wordt ursodeoxycholzuur niet gemetaboliseerd. Echter, een klein gedeelte van oraal toegediend ursodeoxycholzuur ondergaat bacteriële omzetting tot 7-keto-lithocholzuur resp. lithocholzuur na elke enterohepatische circulatie, terwijl ook bacteriële deconjugatie in het duodenum plaats vindt.

Lithocholzuur kan cholestatische leverschade veroorzaken, wanneer de lever niet in staat is om lithocholzuur te sulfateren. Hoewel een verminderde capaciteit om lithocholzuur in de lever te sulfateren in sommige patiënten is aangetroffen, zijn er voorlopig geen klinische aanwijzingen dat cholestatische leverschade in verband kan worden gebracht met de therapie van ursodeoxycholzuur.

### Eliminatie

Ursodeoxycholzuur, 7-keto-lithocholzuur en lithocholzuur zijn relatief slecht in water oplosbaar, zodat een groot gedeelte hiervan via de gal in de feces wordt uitgescheiden. Geresorbeerd ursodeoxycholzuur wordt weer geconjugeerd door de lever; 80% van het lithocholzuur dat in het duodenum wordt gevormd wordt in de feces

uitgescheiden, maar de overige 20% hiervan wordt na resorptie door de lever gesulfateerd tot onoplosbare lithocholylconjugaten, die weer via de gal en de feces worden uitgescheiden. Geresorbeerd 7-keto-lithocholzuur wordt in de lever gereduceerd tot chenodeoxycholzuur.

Nadat therapie met ursodeoxycholzuur is gestopt, vermindert de concentratie van ursodeoxycholzuur in gal na 1 week snel tot 5 - 10 % van de "steady state" concentratie.

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

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

Niet-klinische gegevens laten geen speciaal risico voor mensen zien op basis van enkele dosis- en herhaalde doses toxiciteit, genotoxiciteit en carcinogeen potentieel.

Hepatotoxische effecten waargenomen bij apen na hoge doses ursodeoxycholzuur kwamen meest waarschijnlijk door de metaboliet lithocholzuur, dat bij apen, in tegenstelling tot bij mensen, niet wordt ontgift (zie rubriek 5.2). Klinische ervaring met de therapeutische indicaties tonen aan dat de hepatotoxische effecten niet relevant zijn voor de mens.

Bij reproductiestudies bij dieren zijn embryonale effecten aangetoond van ursodeoxycholzuur bij konijnen (vanaf een dosis van 100 mg/kg) en teratogene effecten bij ratten bij een dosis van 2000 mg/kg. De vruchtbaarheid en de peri-/postnatale ontwikkeling bij de nakomelingen van ratten worden niet beïnvloed.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1. Lijst van hulpstoffen**

Lactosemonohydraat  
Maïszetmeel  
Talk  
Povidon K-30  
Magnesiumstearaat

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar

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

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

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

Tabletten in aluminium/PVC blisterverpakkingen.

Ursodeoxycholzuur Sandoz 300 mg: doos met 100 tabletten.  
Ursodeoxycholzuur Sandoz 450 mg: doos met 100 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Geen bijzondere vereisten.

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

Sandoz B.V.  
Veluwezoom 22  
1327 AH Almere  
Nederland

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

Ursodeoxycholzuur Sandoz 300 mg, tabletten   RVG 122768  
Ursodeoxycholzuur Sandoz 450 mg, tabletten   RVG 122769

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 17 juli 2019.  
Datum van laatste verlenging: 14 juni 2024

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

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 9: 20 september 2023