

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ursonorm 400 mg filmomhulde tabletten

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 400 mg ursodeoxycholzuur (UDCA).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Bijna witte, ronde, biconvexe filmomhulde tablet met een breukstreep op elke zijde, met een diameter van 12 mm. De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

Voor de oplossing van cholesterolstenen in de galblaas. De galstenen mogen geen schaduwen op de röntgenopnamen veroorzaken en mogen niet groter zijn dan 15 mm in diameter, en de galblaas moet functioneren ondanks de galste(e)n(en).

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

#### Pediatrische patiënten

Voor de behandeling van hepatobiliaire aandoeningen verband houdend met cystische fibrose bij kinderen van 6 tot 18 jaar.

#### 4.2 Dosering en wijze van toediening

##### Dosering

De volgende dagelijkse dosering wordt aanbevolen voor de verschillende indicaties:

##### *Voor het oplossen van cholesterolstenen*

Ursonorm is geschikt voor patiënten met een lichaamsgewicht van 47 kg en meer. Voor patiënten die minder wegen dan 47 kg of die niet in staat zijn om Ursonorm door te slikken zijn er mogelijk andere formuleringen van ursodeoxycholzuur beschikbaar.

Ongeveer 10 mg ursodeoxycholzuur per kg lichaamsgewicht, overeenkomend met:

tot en met 50 kg	1 filmomhulde tablet
51 tot en met 70 kg	1 ½ filmomhulde tablet
71 tot en met 90 kg	2 filmomhulde tabletten
91 tot en met 110 kg	2 ½ filmomhulde tabletten
boven de 110 kg	3 filmomhulde tabletten

De filmomhulde tabletten dienen 's avonds voor het naar bed gaan te worden ingenomen.

De duur van de oplossing van galstenen is gewoonlijk 6 tot 24 maanden, afhankelijk van de grootte en samenstelling van de steen. In het geval er na 12 maanden geen reductie van de grootte van de galstenen heeft plaatsgevonden, dient de therapie niet te 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 de tussentijd calcificatie van de stenen is opgetreden. Als dit het geval is, dient de behandeling te worden stopgezet.

*Voor symptomatische behandeling van primaire biliare cholangitis (PBC)*

Ursonorm is geschikt voor patiënten met een lichaamsgewicht van 47 kg en meer. Voor patiënten die minder wegen dan 47 kg of die niet in staat zijn om Ursonorm door te slikken zijn er mogelijk andere formuleringen van ursodeoxycholzuur beschikbaar.

De dagelijkse dosering is afhankelijk van het lichaamsgewicht en varieert van 1½ tot 4 filmomhulde tabletten (14 ± 2 mg ursodeoxycholzuur per kg lichaamsgewicht).

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

Lichaams- gewicht (kg)	Ursonorm 400 mg filmomhulde tabletten			
	eerste 3 maanden			vervolgens
	ochtend	tussen de middag	avond	avond (1 × daags)
47–50	½	½	½	1 ½
51–62	½	½	1	2
63–78	½	½	1½	2 ½
79–93	½	1	1½	3
94-109	1	1	1 ½	3 ½
boven de 110	1	1	2	4

Het gebruik van Ursonorm bij 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, bijv. er treedt een verergering van jeuk op. Als dit het geval is dient de therapie te worden voortgezet met 1 ½ filmomhulde tablet Ursonorm per dag en de therapie geleidelijk (verhoging van de dagelijkse dosering met ½ filmomhulde tablet per week) te worden voortgezet, totdat de geplande dosering in het respectievelijke doseringsschema weer bereikt is.

*Pediatrische patiënten*

*Kinderen met cystische fibrose van 6 tot 18 jaar*

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

Lichaams- gewicht (kg)	Dagelijkse dosering (mg/kg lichaamsgewic ht)	Ursonorm 400 mg filmomhulde tabletten		
		ochtend	tussen de middag	avond
20 – 23	17-20	½	--	½
24 – 32	19-25	½	½	½
33 – 39	21-24	½	½	1
40 – 49	20-25	½	½	1½
50 – 59	20-24	½	1	1½

60 – 69	20-23	1	1	1½
70 – 79	20-23	1	1½	1½
80 – 89	20-23	1½	1½	1½
90 – 99	20-22	1½	1½	2
100 – 109	20-22	1½	2	2
boven de 110	≤ 22	2	2	2

Ursonorm is niet geschikt voor kinderen jonger dan 6 jaar vanwege de farmaceutische vorm en sterkte van het product.

#### Wijze van toediening

De filmomhulde tabletten dienen zonder te kauwen te worden doorgeslikt met wat vloeistof. De tabletten moeten regelmatig worden ingenomen.

#### **4.3 Contra-indicaties**

Ursonorm dient niet gebruikt te worden bij patiënten met:

- acute ontsteking van de galblaas en galwegen
- occlusie van de galwegen (occlusie van de ductus choledochus of een ductus cysticus)
- frequente episodes van galkoliek
- radiopake gecalcificeerde galstenen
- verminderde contractiliteit van de galblaas
- overgevoeligheid voor galzuren of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen

#### Pediatrische patiënten

- mislukte porto-enterostomie of zonder herstel van een goede galstroom bij kinderen met biliare atresie.

#### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

Ursonorm 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 te worden gecontroleerd, daarna elke 3 maanden. Behalve de identificatie van de responders en non-responders bij de patiënten die worden behandeld voor een primaire biliare cirrose, maakt deze bewaking ook de vroege opsporing van een eventuele verslechtering van de leverfunctie mogelijk, in het bijzonder bij patiënten met primaire biliare cirrose in een gevorderd stadium.

#### 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 totaalbeeld en occlusies in staande en liggende houding (echografische controle).

Als de galblaas niet zichtbaar is op röntgenfoto's, of in geval van verkalkte stenen, verminderde contractiliteit van de galblaas of frequente episodes van galkoliek, dient Ursonorm niet te worden gebruikt.

Vrouwen die Ursonorm gebruiken voor het oplossen van galstenen dienen een effectieve niet-hormonale anticonceptiemethode te gebruiken, omdat hormonale anticonceptiva biliare lithiasis kunnen versterken (zie rubrieken 4.5 en 4.6).

### 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.

Bij patiënten met PBC kunnen in zeldzame gevallen de klinische symptomen verergeren aan het begin van de behandeling, het jeuken kan bijvoorbeeld toenemen. In dit geval dient de dosering Ursonorm te worden verlaagd tot een ½ tablet Ursonorm van 400 mg per dag en vervolgens geleidelijk weer verhoogd te worden, zoals beschreven in rubriek 4.2.

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

### Ursonorm bevat natrium

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

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

Ursonorm dient niet gelijktijdig te worden gebruikt met colestyramine, colestipol of antacida 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 nodig is, moet deze tenminste 2 uur vóór of ná Ursonorm worden ingenomen.

Ursodeoxycholzuur kan de absorptie van ciclosporine uit de darm beïnvloeden. Bij patiënten die met ciclosporine worden behandeld moet de bloedspiegel van ciclosporine worden gecontroleerd en moet de ciclosporinedosering zo nodig worden aangepast.

In incidentele gevallen kan ursodeoxycholzuur 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. De klinische relevantie van deze wisselwerking, ook met betrekking tot andere statines, is onbekend.

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 dapsone gemeld, met vermindering van het therapeutisch effect ervan. Deze waarnemingen, samen met in-vitrogegevens, zouden een aanwijzing kunnen vormen dat ursodeoxycholzuur cytochroom P450 3A-enzymen kan induceren. In een goed opgezette interactiestudie is echter geen inductie waargenomen met budesonide, wat een bekend cytochroom P450 3A-substraat is.

Oestrogenen en bloedcholesterol-verlagende middelen zoals clofibrat kunnen hepatische cholesteroluitscheiding doen toenemen en biliare lithiasis bevorderen; 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 gezien, met name tijdens de vroege gestatiefase (zie rubriek 5.3). Ursonorm dient niet tijdens de zwangerschap te worden gebruikt, tenzij strikt noodzakelijk.

Vrouwen die zwanger kunnen worden mogen alleen worden behandeld als zij betrouwbare anticonceptie gebruiken: niet-hormonale anticonceptie of orale anticonceptie met lage dosering oestrogenen worden aanbevolen. Patiënten die Ursonorm gebruiken voor het oplossen van galstenen

dienen echter effectieve niet-hormonale anticonceptie te gebruiken, omdat hormonale orale anticonceptiva biliare lithiasis kunnen doen toenemen.  
Voordat met de behandeling wordt begonnen moet een mogelijk zwangerschap worden uitgesloten.

#### Borstvoeding

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

#### Vruchtbaarheid

Dierstudies toonden geen invloed van ursodeoxycholzuur op de vruchtbaarheid aan (zie rubriek 5.3). Er zijn geen gegevens beschikbaar over vruchtbaarheid bij de mens 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 ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )

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)

#### Maagdarmsstelselaandoeningen

*Vaak:* klevrige ontlasting of diarree zijn waargenomen in klinische onderzoeken

*Zeer zelden:* ernstige pijn in de rechterbovenbuik (bij patiënten met primaire biliare cholangitis).

#### Lever- en galaandoeningen

*Zeer zelden:* verkalking van galstenen, decompensatie van levercirrose (bij patiënten met gevorderde stadia van primaire biliare cholangitis), die gedeeltelijk afnam na stopzetting van de behandeling.

#### Huid- en onderhuidaandoeningen

*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 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.

### Aanvullende informatie voor speciale patiëntengroepen:

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

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

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

Ursodeoxycholzuur komt in kleine hoeveelheden in menselijk gal voor.

Na orale toediening induceert het een daling van cholesterol saturatie van de galblaas door blokkade 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 vorming van vloeistofkristallen.

Het effect van ursodeoxycholzuur in lever- en cholestatische aandoeningen is, volgens de huidige kennis, gebaseerd op relatieve uitwisseling van lipofiele, detergensachtige, toxische galzuren voor hydrofiele, cutoprotectieve, niet-toxische ursodeoxycholzuur, 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 ursodeoxycholzuurbehandeling bij pediatrische patiënten die lijden aan cystische fibrose geassocieerde lever- en galaandoeningen (CFAHD). Er is bewijs dat de behandeling met ursodeoxycholzuur galwegproliferatie kan verminderen, progressie van histologische schade kan stoppen en zelfs veranderingen van lever en gal kan teruggedraaien als de behandeling plaatsvindt in een vroeg stadium van CFAHD. Behandeling met ursodeoxycholzuur moet zo snel mogelijk worden begonnen als de diagnose van CFAHD wordt gesteld om doeltreffendheid van de behandeling te optimaliseren.

### **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

#### Absorptie

Na orale toediening wordt ursodeoxycholzuur snel in het jejunum en bovenste ileum geresorbeerd door middel van passief transport, en in het terminale ileum door middel van actief transport. De resorptiegraad bedraagt over het algemeen 60-80%.

#### Biotransformatie en eliminatie

Na resorptie conjugeert het galzuur vrijwel volledig met de glycine en taurine aminozuren in de lever waarna biliaire uitscheiding volgt. De first-pass klaring door de lever bedraagt tot 60%.

In de darmen vindt een gedeeltelijke bacteriële afbraak tot 7-keto-lithocholisch zuur en lithocholisch zuur plaats. Het lithocholisch zuur is levertoxisch en induceert parenchymale leverschade bij een aantal dierspecies. Bij mensen wordt het slechts in zeer kleine mate geresorbeerd. Deze fractie wordt door de lever gesulfateerd en zo gedetoxificeerd waarna opnieuw biliaire en daaropvolgende fecale excretie volgen. De biologische halfwaardetijd van ursodeoxycholzuur is ongeveer 3,5 tot 5,8 dagen.

Afhankelijk van de dagelijkse dosering en de onderliggende ziekte of de leveraandoening, accumuleert meer hydrofiel ursodeoxycholzuur in de gal. Tegelijkertijd vindt een relatieve reductie van de andere, meer lipofiele galzuren plaats.

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

### Acute toxiciteit

Acute toxiciteitstudies bij dieren hebben geen toxische schade aangetoond.

### Chronische toxiciteit

Subchronische toxiciteitstudies bij apen toonden hepatotoxische effecten aan in de groepen die hoge doses ontvingen, inclusief functionele veranderingen (bijv. leverenzymveranderingen) en morfologische veranderingen zoals galwegproliferatie, portale inflammatoire foci en hepatocellulaire necrose. Deze toxische effecten zijn hoogstwaarschijnlijk toe te schrijven aan lithocholzuur, een metaboliet 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.

### Carcinogeen en mutageen potentieel

Langetermijnstudies in de muizen en ratten leverden geen bewijs op voor carcinogeen 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 fertiliteit van ratten en had geen invloed op de peri- en postnatale ontwikkeling van de nakomelingen.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

#### Tabletkern

Maïszetmeel

Gepregelatiseerd maïszetmeel

Natriumzetmeelglycolaat (E 468)

Colloïdaal watervrij siliciumdioxide (E551)

Magnesiumstearaat (E470b)

#### Tabletomhulling

Hypromellose (E464)

Titaniumdioxide (E171)

Macrogol

### **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**

PVC/PVdC/Alu blisterverpakking.

Verpakkingsgrootten: 10, 20, 30, 40, 50, 60, 80, 90 of 100 filmomhulde tabletten.

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

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

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**

PRO.MED.CS Praha a.s.

Telčská 377/1

Michle, 140 00 Praag 4

Tsjechië

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

RVG 127264

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 3 november 2021

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