

SAMENVATTING VAN DE KENMERKEN VAN HET PRODUCT

URSOCHOL 300 URSOCHOL 450 URSOCHOL 600

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ursochol 300, tabletten 300 mg
Ursochol 450, tabletten 450 mg
Ursochol 600, tabletten 600 mg

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Iedere Ursochol 300 tablet bevat 300 mg ursodeoxycholzuur (UDCA).
Iedere Ursochol 450 tablet bevat 450 mg ursodeoxycholzuur (UDCA).
Iedere Ursochol 600 tablet bevat 600 mg ursodeoxycholzuur (UDCA).

Hulpstoffen met bekend effect: lactose monohydraat 204 mg (Ursochol 300), lactose monohydraat 306 mg (Ursochol 450) en lactose monohydraat 408 mg (Ursochol 600).
Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet

Ursochol 300: platte, ronde witte tabletten met een diameter van 13 mm met op één zijde een breukstreep.

Ursochol 450: witte, capsulevormige tabletten van 19 * 9,5 mm.

Ursochol 600: witte, capsulevormige tabletten van 21 * 10 mm met op één zijde een breukstreep.
De Ursochol tabletten met een breukstreep kunnen verdeeld worden in gelijke doses.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

- Het oplossen van cholesterolstenen bij patiënten:
 - die één of meer Röntgendoorschijnende (Röntgennegatieve) galstenen, bij voorkeur met een doorsnede van niet meer dan 2 cm, in een goed functionerende galblaas hebben;
 - die een chirurgisch ingreep weigeren of waarbij chirurgisch ingrijpen niet is geïndiceerd;
 - bij wie een oververzadiging van cholesterol is aangetoond door een chemisch onderzoek van de gal verkregen door duodenumsondage.
- Primaire Biliaire Cholangitis.
Pediatrische populatie
- 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, overeenkomend met bijvoorbeeld twee tot drie tabletten van 300 mg of twee tabletten van 450 mg of één tablet van 600 mg. De dagelijkse dosis 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 of één tablet van 600 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 globale 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 porties gedurende de dag, of met twee tabletten van 450 mg, in te nemen in twee porties gedurende de dag, of met één tot twee tabletten van 600 mg in te nemen in één of twee porties 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, ALT (SGPT), AST (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, of één tot twee tabletten van 600 mg in te nemen in één of twee porties gedurende de dag.

Wijze van toediening

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

4.3 Contra-indicaties

Ursochol tabletten mogen niet worden gebruikt bij patiënten met:

- Acute ontstekingen van de galblaas of de galwegen.
- Occlusie van de galwegen (occlusie van de ductus choledochus of ductus cysticus).
- Veelvuldige galkolieken.
- Röntgenondorschijnende verkalkte galstenen
- Verminderde contractiliteit van de galblaas.
- Overgevoeligheid voor galzuren of voor één van de hulpstoffen.
- 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

Ursochol tabletten dienen onder medisch toezicht te worden gebruikt.

Tijdens de eerste drie maanden van de behandeling dienen elke 4 weken de leverfunctiewaarden AST (SGOT), ALT (SGPT) en γ -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 Ursochol 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 Ursochol 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

Ursochol 300 bevat 204 mg lactose, Ursochol 450 bevat 306 mg lactose en Ursochol 600 bevat 408 mg lactose per tablet.

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interacties

Ursochol 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 tenminste 2 uur vóór of ná Ursochol worden ingenomen.

Ursochol 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 geïsoleerde gevallen kan Ursochol de absorptie van ciprofloxacine verminderen.

In een klinische studie bij gezonde vrijwilligers resulteerde het gelijktijdig gebruik van UDCA (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 clofibrat kunnen biliaire lithiasis doen toenemen; dit effect is tegengesteld aan het gebruik van ursodeoxycholzuur voor het oplossen van galstenen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Er zijn geen adequate gegevens over het gebruik van ursodeoxycholzuur tijdens de zwangerschap, met name in het eerste trimester. Uit dierstudies is een teratogeen effect gebleken tijdens de vroege gestatiefase. Daarom mag Ursochol niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt tenzij er een duidelijke noodzaak is. 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 Ursochol gebruiken voor het oplossen van galstenen dient echter effectieve non-hormonale anticonceptie te worden gebruikt, omdat hormonale orale anticonceptiva biliaire lithiasis kunnen doen toenemen.

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

Het is niet bekend of ursodeoxycholzuur in de moedermelk wordt uitgescheiden. Daarom mag Ursochol niet worden gebruikt in de periode dat borstvoeding wordt gegeven. Als behandeling met Ursochol noodzakelijk is dient het geven van borstvoeding te worden gestaakt.

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 /niet bekend ($< 1/10.000$, kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Maagdarmstelselaandoeningen:

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

In zeer zeldzame gevallen is ernstige pijn in de rechter bovenbuik voorgekomen tijdens de behandeling van primaire biliare cholangitis.

Lever- en galaandoeningen:

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

Tijdens de behandeling van gevorderde stadia van primaire biliare cholangitis is in zeer zeldzame gevallen decompensatie van levercirrose waargenomen, die gedeeltelijk afnam na het staken van de behandeling.

Overgevoeligheidsreacties:

Zeer zelden kunnen urticaria voorkomen.

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 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 UDCA therapie (28-30 mg/kg/dag) door 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

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.

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. Bovendien lijken studies op een positief benefit-risk ratio te wijzen van ursodeoxycholzuur bij kinderen en jongvolwassen cystische fibrose patiënten met milde tot matig-ernstige hepatobiliaire aandoeningen.

Pediatrische populatie

Cystische fibrose

In klinische onderzoeken is langdurige ervaring tot 10 jaar opgedaan met UDCA behandeling bij pediatrie patiënten die lijden aan hepatobiliaire aandoeningen ten gevolge van cystische fibrose (CFAHD). Er is bewijs dat behandeling met UDCA 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 UDCA dient te worden ingesteld zodra de CFAHD-diagnose is gesteld, teneinde de effectiviteit van de behandeling te optimaliseren.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

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

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. 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. 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.

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.

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.

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

Geen bijzonderheden.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1. Lijst van hulpstoffen

lactosemonohydraat
povidon (E1201)
crospovidon (E1202)
magnesiumstearaat (E572)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Geen bijzonderheden

6.3 Houdbaarheid

Drie 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 doordrukstrips
Ursochol 300: Doos met 100 tabletten of EAV-verpakking met 10 strips van 5 tabletten.
Tabletten in aluminium/PE/aluminium doordrukstrips.
Ursochol 450: Doos met 100 tabletten.
Ursochol 600: Doos met 100 tabletten.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzonderheden.

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

Zambon Nederland B.V.
Herikerbergweg 292
1101 CT Amsterdam

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

Ursochol 300, tabletten 300 mg is in het register ingeschreven onder nummer RVG 09307
Ursochol 450, tabletten 450 mg is in het register ingeschreven onder nummer RVG 29828
Ursochol 600, tabletten 600 mg is in het register ingeschreven onder nummer RVG 114131

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

Ursochol 300: 6 mei 1982 / 6 mei 2017
Ursochol 450: 4 april 2005 / 4 april 2015
Ursochol 600: 20 oktober 2014 / 20 oktober 2019

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke herziening betreft rubrieken 1, 2, 3, 4.2, 6.5, 8 en 9:
22 december 2021.