

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ursodeoxycholic acid amdipharm 250 mg capsules, hard.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke capsule bevat 250 mg ursodeoxycholzuur (UDCA).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Capsules, hard.

Harde gelatinecapsules met witte lichaam en dop gevuld met poeder

De lengte van de capsules is $21,7 \pm 0,3$ mm

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Ursodeoxycholzuur is geïndiceerd voor de behandeling van primaire biliaire cirrose (PBC) en voor de oplossing van radiolucente galstenen bij patiënten met een functionerende galblaas.

Pediatrische patiënten

Lever- en galaandoeningen ten gevolge van cystische fibrose bij kinderen van 6 tot 18 jaar.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Er zijn geen leeftijdsgrenzen voor het gebruik van Ursodeoxycholic acid amdipharm 250 mg capsules, hard in de behandeling van PBC en voor de oplossing van radiolucente galstenen.

Voor patiënten die minder wegen dan 47 kg of patiënten die niet in staat zijn om de Ursodeoxycholzuur-capsules door te slikken, is Ursodeoxycholzuur-suspensie beschikbaar.

De volgende dagelijkse dosis wordt aanbevolen voor de diverse indicaties:

Behandeling van primaire biliaire cirrose (PBC):

De dagelijkse dosis is afhankelijk van het lichaamsgewicht en varieert van 3 tot 7 capsules (14 ± 2 mg ursodeoxycholzuur per kg lichaamsgewicht).

Gedurende de eerste 3 maanden van de behandeling dient Ursodeoxycholzuur in over de dag verdeelde doses te worden ingenomen.

Wanneer de leverfunctie verbetert, kan de dagelijkse dosis eenmaal daags 's avonds ingenomen worden.

Lichaamsgewicht (kg)	Dagelijkse dosis (mg/kg lichaamsgewicht)	Ursodeoxycholzuur 250 mg harde capsules			
		Dosering gedurende de eerste 3 maanden			Vervolgens
		Ochtend	Middag	Avond	Avond (1 x per dag)

47 – 62	12 – 16	250 mg	250 mg	250 mg	750 mg
63 – 78	13 – 16	250 mg	250 mg	500 mg	1000 mg
79 – 93	13 – 16	250 mg	500 mg	500 mg	1250 mg
94 – 109	14 – 16	500 mg	500 mg	500 mg	1500 mg
Meer dan 110		500 mg	500 mg	750 mg	1750 mg

Het gebruik van Ursodeoxycholzuur-capsules bij PBC kan voor onbeperkte tijd worden voortgezet.

Oplossing van galstenen:

Volwassenen: De gebruikelijke dosis is 8-12 mg/kg/dag, 's avonds in te nemen, bijv. 750 mg, elke dag 's avonds.

De tijd die nodig is om de galstenen op te lossen varieert vermoedelijk van 6 tot 24 maanden, afhankelijk van de grootte en samenstelling van de stenen.

Het kan nuttig zijn dat er om de 6 maanden een nieuw cholecystogram of ultrasoon onderzoek wordt uitgevoerd totdat de galstenen verdwenen zijn.

De behandeling moet worden voortgezet totdat in 2 opeenvolgende cholecystogrammen en/of ultrasonische onderzoeken met een tussenpoos van 4-12 weken geen galstenen zijn aangetoond.

Dit komt doordat bij deze technieken een betrouwbare visualisatie van stenen met een doorsnede die kleiner is dan 2 mm, niet mogelijk is. De kans dat galstenen terugkeren na oplossing met een galzuurbehandeling is geschat op maximaal 50% na 5 jaar. De werkzaamheid van Ursodeoxycholzuur in de behandeling van radio-opake of gedeeltelijk radio-opake galstenen is niet getest, maar deze stenen worden doorgaans minder oplosbaar geacht dan radiolucente stenen. Niet-cholesterolstenen vormen 10-15% van de radiolucente stenen en kunnen niet worden opgelost door galzuren.

Ouderen

Er is geen aanwijzing dat een verandering in de volwassen dosis noodzakelijk is, maar de relevante voorzorgsmaatregelen dienen in acht genomen te worden.

Pediatrie patiënten

Cholesterolstenen en PBC komen zeer zelden voor bij kinderen, maar als ze voorkomen moet de dosering worden afgestemd op het lichaamsgewicht. Er zijn geen toereikende gegevens over de werkzaamheid en veiligheid bij deze patiëntengroep.

Lever- en galaandoeningen ten gevolge van cystische fibrose:

Kinderen met cystische fibrose van 6 tot 18 jaar: 20 mg/kg/dag, verdeeld over 2-3 doses, met zo nodig een verdere verhoging naar 30 mg/kg/dag.

Lichaamsgewicht (kg)	Dagelijkse dosis (mg/kg lichaamsgewicht)	Ursodeoxycholzuur 250 mg harde capsules		
		Ochtend	Middag	Avond
20-29	17-25	250 mg	--	250 mg
30-39	19-25	250 mg	250 mg	250 mg
40-49	20-25	250 mg	250 mg	500 mg
50-59	21-25	250 mg	500 mg	500 mg
60-69	22-25	500 mg	500 mg	500 mg
70-79	22-25	500 mg	500 mg	750 mg
80-89	22-25	500 mg	750 mg	750 mg
90-99	23-25	750 mg	750 mg	750 mg
100-109	23-25	750 mg	750 mg	1000 mg
>110		750 mg	1000 mg	1000 mg

Wijze van toediening

De capsules dienen in hun geheel te worden doorgeslikt met water. Men dient ervoor zorg te dragen dat de tabletten regelmatig worden ingenomen.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Ursodeoxycholzuur 250 mg harde capsules mogen niet gebruikt worden bij patiënten met:

- Overgevoeligheid voor galzuren
- Acute ontsteking van de galblaas of de galwegen
- Occlusie van de galwegen (occlusie van de ductus choledochus of een ductus cysticus)
- Frequentie episodes van galkoliek
- Radio-opake verkalkte galstenen
- Verminderde contractiliteit van de galblaas

Bij gebruik voor lever- en galaandoeningen als gevolg van cystische fibrose bij kinderen van 6 tot 18 jaar.

- Onsuccesvolle porto-enterostomie of wanneer er geen herstel optreedt van een goede galafvoer bij kinderen met biliare atresie.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Ursodeoxycholzuur capsules dienen onder medisch toezicht te worden gebruikt.

Tijdens de eerste 3 maanden van de behandeling dienen om de 4 weken de leverfunctiewaarden ASAT (SGOT), ALAT (SGPT) en γ -GT door de arts te worden gecontroleerd, daarna om de 3 maanden. Dankzij deze controle kan onderscheid worden gemaakt tussen wel en niet reagerende patiënten die behandeld worden voor primaire biliare cirrose. Ook maakt deze controle een vroege detectie mogelijk van potentiële verslechtering van de leverfunctie, met name bij patiënten met gevorderde primaire biliare cirrose.

Bij gebruik voor het oplossen van cholesterolgalstenen:

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 grootte 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 galstenen, verminderde contractiliteit van de galblaas of frequente episodes van galkoliek, moet Ursodeoxycholzuur niet worden gebruikt.

Vrouwelijke patiënten die Ursodeoxycholzuur innemen om galstenen op te lossen, dienen een effectief niet-hormonaal anticonceptiemiddel te gebruiken, omdat hormonale anticonceptiemiddelen de biliare lithiasis kunnen vergroten (zie rubriek 4.5 en 4.6).

Bij gebruik voor de behandeling van gevorderde primaire biliare cirrose:

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

Bij patiënten met primaire biliare cirrose kunnen in zeldzame gevallen de klinische symptomen verergeren aan het begin van de behandeling; jeuk kan bijv. toenemen. In dat geval kan de dosering verlaagd worden tot 1 capsule van 250 mg per dag en daarna geleidelijk weer verhoogd worden tot de aanbevolen dagelijkse dosis, 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.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Ursodeoxycholzuur dient niet gelijktijdig te worden toegediend met cholestyramine, 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 noodzakelijk is, moet het ten minste 2 uur vóór of na Ursodeoxycholzuur worden ingenomen.

Ursodeoxycholzuur kan de absorptie van cyclosporine uit de darmen beïnvloeden. Bij patiënten die met cyclosporine worden behandeld, moet de bloedspiegel daarvan worden gecontroleerd door de arts en moet de cyclosporine-dosering zo nodig worden aangepast. Als gevolg van het effect van ursodeoxycholzuur op de secretie van galzuur, bestaat er een theoretische mogelijkheid dat de absorptie van andere lipofiele stoffen wordt beïnvloed.

In bepaalde zeldzame gevallen kan Ursodeoxycholzuur de absorptie van ciprofloxacin verminderen.

Er is aangetoond dat Ursodeoxycholzuur de piekplasmaconcentratie (C_{max}) en de AUC van de calciumantagonist nitrendipine vermindert bij gezonde vrijwilligers. Nauwlettende monitoring van het resultaat van gelijktijdig gebruik van nitrendipine en UDCA wordt aanbevolen. Een verhoging van de dosering kan noodzakelijk zijn. Ook is een interactie met dapson gemeld, met vermindering van het therapeutische effect ervan. Deze twee interacties, samen met de aangetoonde in-vitro-interactie, zouden een aanwijzing kunnen vormen voor enzyminductie met CYP3A4. Inductie is echter niet waargenomen in een goed opgezette interactiestudie met budesonide.

Oestrogenen en bloedcholesterol verlagende middelen zoals clofibrat verhogen hepatische cholesterolsecretie en kunnen biliaire lithiasis doen toenemen; dit effect is tegengesteld aan het gebruik van ursodeoxycholzuur voor het oplossen van galstenen.

In een klinische studie met gezonde vrijwilligers resulteerde gelijktijdig gebruik van UDCA (500 mg/dag) en rosuvastatine (20 mg/dag) in licht verhoogde plasmaspiegels van rosuvastatine. De klinische relevantie van deze interactie, evenals de interacties met betrekking tot andere statines, is onbekend.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van ursodeoxycholzuur bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken tijdens de vroege gestatiefase (zie rubriek 5.3). Ursodeoxycholzuur-capsules mogen niet worden gebruikt tijdens de zwangerschap tenzij dit duidelijk noodzakelijk is.

Vrouwen in de vruchtbare leeftijd

Vrouwen in de vruchtbare leeftijd mogen alleen met UDCA worden behandeld als zij betrouwbare anticonceptie gebruiken: niet-hormonale anticonceptie of orale anticonceptie met lage dosering oestrogenen wordt aanbevolen. Bij patiënten die Ursodeoxycholzuur 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 moet een mogelijke zwangerschap worden uitgesloten.

Borstvoeding

Volgens enkele gedocumenteerde gevallen van vrouwen die borstvoeding gaven, was de hoeveelheid UDCA in de melk erg laag en zijn er waarschijnlijk geen bijwerkingen te verwachten bij kinderen die borstvoeding krijgen.

Vruchtbaarheid

Dierstudies duiden niet op een effect van UDCA op de fertiliteit (zie rubriek 5.3). Menselijke data over fertiliteitseffecten na behandeling met UDCA 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 op het vermogen om machines te bedienen.

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 ($\geq 1/10.000, < 1/1000$)

Zeer zelden ($< 1/10.000$)

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

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerking
Maagdarmstelselaandoeningen	Vaak	bleke ontlasting of diarree*
	Zeer zelden	ernstige pijn in de rechter bovenbuik**
Lever- en galaandoeningen	Zeer zelden	verkalking van galstenen
		decompensatie van levercirrose***
Huid- en onderhuidaandoeningen	Zeer zelden	urticaria

*In klinische onderzoeken kwamen meldingen van bleke ontlasting of diarree vaak voor.

**Zeer zelden kwam tijdens de behandeling van primaire biliare cirrose ernstige pijn in de rechter bovenbuik voor.

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

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:

België

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten
Afdeling Vigilantie

Galileelaan 5/03 1210 BRUSSEL	Postbus 97 1000 BRUSSEL Madou
----------------------------------	-------------------------------------

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

e-mail: adr@fagg.be

Luxemburg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy
Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB)
CHRU de Nancy – Hôpitaux de Brabois
Rue du Morvan
54 511 VANDOEUVRE LES NANCY CEDEX
Tél: (+33) 3 83 65 60 85 / 87
e-mail: crpv@chru-nancy.fr

of

Direction de la Santé
Division de la Pharmacie et des Médicaments
20, rue de Bitbourg
L-1273 Luxembourg-Hamm
Tél.: (+352) 2478 5592
e-mail: pharmacovigilance@ms.etat.lu

Link pour le formulaire : <https://guichet.public.lu/fr/entreprises/sectoriel/sante/medecins/notification-effets-indesirables-medicaments.html>

4.9 Overdosering

Symptomen

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.

Behandeling

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

Aanvullende informatie over speciale patiëntengroepen

Langdurig gebruik van hoge doses UDCA (28-30 mg/kg/dag) bij patiënten met primair scleroserende cholangitis (off-label gebruik) werd geassocieerd met een toename van ernstige bijwerkingen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: galzuurpreparaten, ATC-code: A05AA02 en A05B

Werkingsmechanisme

UDCA is een galzuur dat cholesterol in de gal reduceert, voornamelijk doordat het de cholesterol verspreidt en een vloeibaarkristalfase vormt.

Pediatrische patiënten

Cystische fibrose.

Uit klinische rapporten is langetermijn-ervaring van meer dan 10 jaar beschikbaar over behandeling met UDCA van pediatriese patiënten met hepatobiliaire aandoeningen ten gevolge van cystische fibrose (CFAHD). Er zijn aanwijzingen dat behandeling met UDCA proliferatie van de galwegen kan verminderen, de progressie van histologische schade kan stoppen en zelfs hepatobiliaire veranderingen kan omkeren, indien UDCA wordt gegeven in een vroeg stadium van CFAHD. Behandeling met UDCA moet gestart worden zodra de diagnose CFAHD is gesteld, om het effect van de behandeling te optimaliseren.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Ursodeoxycholzuur komt van nature voor in het lichaam. Na orale toediening wordt het snel en volledig geabsorbeerd. Het wordt voor 96-98% aan plasma-eiwit gebonden en efficiënt geëxtraheerd door de lever en uitgescheiden in de gal als glycine en taurineconjugaten. In de darmen worden sommige van de conjugaten gedeconjugerd en geresorbeerd. De conjugaten kunnen ook worden gedehydroxyleerd tot lithocholisch zuur, waarvan een gedeelte wordt geabsorbeerd, gesulfueerd door de lever en uitgescheiden via de galwegen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

a) Acute toxiciteit

Onderzoeken naar acute toxiciteit met dieren hebben geen toxische schade aangetoond.

b) Chronische toxiciteit

Subchronische toxiciteitstudies met apen toonden hepatotoxische effecten in de groepen die hoge doses kregen, inclusief functionele veranderingen (bijv. leverenzymveranderingen) en morfologische veranderingen zoals galgangproliferatie, portale inflammatoire foci en hepatocellulaire necrose. Deze toxische effecten zijn hoogstwaarschijnlijk toe te schrijven aan lithocholzuur, een metabooliet van ursodeoxycholzuur, dat in apen - in tegenstelling tot in mensen - niet gedetoxificeerd wordt. Klinische ervaring bevestigt dat de beschreven hepatotoxische effecten niet relevant zijn voor de mens.

c) Carcinogeen en mutageen potentieel

In langdurige studies met muizen en ratten werden geen aanwijzingen voor carcinogeen potentieel gevonden.

In vitro en in vivo genetische toxicologietests met UDCA waren negatief.

De tests met ursodeoxycholzuur onthulden geen relevant bewijs voor een mutageen effect.

d) Reproductietoxiciteit

In studies met ratten kwamen misvormingen aan de staart voor bij een hoge dosering ursodeoxycholzuur van 2000 mg/kg lichaamsgewicht. In konijnen werden geen teratogene effecten gevonden, hoewel er wel embryotoxische effecten werden waargenomen (bij een dosis van 100 mg per kg lichaamsgewicht). UDCA had geen effect op de fertiliteit in ratten en had geen invloed op de peri- en postnatale ontwikkeling van de nakomelingen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Magnesiumstearaat
Maiszetmeel
Watervrij colloidaal siliciumdioxide
Capsulewand:
Titaandioxide (E171)
Gelatine

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

Blisterverpakking (PVC/Alu): 25, 50, 60, 75, 100 harde gelatinecapsules met witte lichaam en dop gevuld met poeder. De lengte van de capsules is $21,7 \pm 0,3$ mm.

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

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

Amdipharm Limited
Temple Chambers
3 Burlington Road
Dublin 4
Ierland

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

BE489217

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 16 februari 2016
Datum van laatste verlenging: 20 mei 2020

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Goedkeuringsdatum: 09/2021