

## **SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Bifiteral 667 mg/ml siroop

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

### Actief bestanddeel:

Bifiteral bevat 667 mg lactulose per 1 ml siroop (als lactulose, vloeistof 667 g/L).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

Bifiteral bevat residuen uit het productieproces met bekend effect (vb: lactose, galactose, fructose), zie rubriek 4.4.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Siroop.

Een heldere, visceuze, kleurloze tot geelbruine vloeistof.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Hepatische encefalopathie : behandeling en preventie van hepatisch coma en precoma.

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

De lactuloseoplossing kan verdund of onverdund worden toegediend.

De eenheidsdosis van lactulose moet in één keer worden ingeslikt en mag niet te lang in de mond worden gehouden.

### Dosering

#### **Volwassenen:**

Voor orale toediening:

Aanvangsdosis: 3- tot 4-maal 30-45 ml per dag.

Deze dosis kan worden aangepast bij de onderhoudsdosering zodat 2 à 3 zachte ontlastingen per dag worden verkregen.

### Speciale populaties

#### **Pediatrische patiënten**

De veiligheid en werkzaamheid bij kinderen (pasgeborenen tot 18 jaar oud) met hepatische encefalopathie zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

#### **Oudere patiënten en patiënten met nier- of leverinsufficiëntie**

Er zijn geen speciale aanbevelingen voor de dosering aangezien de systemische blootstelling aan lactulose verwaarloosbaar is.

### Wijze van toediening

Oraal gebruik.

### 4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen of voor lactose, galactose, fructose.
- Galactosemie.
- Pijnlijke abdominale symptomen van onbekende oorsprong
- Gastro-intestinale obstructie of perforatie of risico op perforatie.

### 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Pijnlijke abdominale symptomen van onbekende oorsprong moeten voor de start van de behandeling onderzocht worden om een ongediagnosticeerde perforatie of obstructie uit te sluiten, of een ongediagnosticeerde ziekte/aandoening die de vatbaarheid daarvoor verhoogt.

Als de behandeling na enkele dagen onvoldoende effect oplevert, moet overwogen worden om de dosis aan te passen en/of aanvullende maatregelen te nemen.

Men dient rekening te houden dat de stoelgangreflex verstoord kan raken tijdens de behandeling.

Lage doseringen leveren normaal geen probleem op voor diabetespatiënten.

De dosering die gebruikt wordt voor de behandeling van hepatische encefalopathie is meestal veel hoger en het kan nodig zijn om daar rekening mee te houden bij diabetespatiënten.

Tijdens de eerste fase van de behandeling van een hepatisch coma of precoma mogen geen andere laxantia toegediend worden.

Indien de aanvangsdosis diarree tot gevolg heeft, moet de dosering verlaagd worden. Indien de diarree aanhoudt, dient de behandeling onderbroken te worden.

#### Informatie over de residuen vanuit het productieproces met bekend effect:

Dit product kan lactose, galactose en fructose bevatten vanuit het productieproces. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose- of fructose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken. Lactulose moet met voorzichtigheid gegeven worden aan patiënten met een lactose-intolerantie.

#### Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid bij kinderen (pasgeborenen tot 18 jaar oud) met hepatische encefalopathie zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

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

Er is geen onderzoek naar interactie uitgevoerd.

Bifiteral kan in theorie geneesmiddelen inactiveren waarvan de afgifte afhankelijk is van de pH in het colon (bijv. stoffen die 5-ASA bevatten).

Geneesmiddelen die dehydratatie kunnen verergeren (bijv. diuretica) moeten bij diarree worden vermeden. Tot de diarree verdwenen is moet de dosering van Bifiteral worden verlaagd.

### 4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

#### Zwangerschap

Er is geen enkel effect te verwachten tijdens de zwangerschap aangezien de systemische blootstelling aan lactulose verwaarloosbaar is.

Bifiteral mag worden gebruikt tijdens de zwangerschap.

Samenvatting van de productkenmerken

#### Borstvoeding

Er is geen enkel effect te verwachten op de zuigeling / het kind aangezien de systemische blootstelling aan lactulose bij de vrouw die borstvoeding geeft verwaarloosbaar is. Bifiteral mag worden gebruikt tijdens de periode van borstvoeding.

#### Vruchtbaarheid

Er zijn geen effecten te verwachten aangezien de systemische blootstelling aan lactulose verwaarloosbaar is.

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

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

### 4.8 Bijwerkingen

#### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De eerste dagen van de behandeling kan er flatulentie optreden. Dat effect verdwijnt normaal na enkele dagen. Als hogere dosissen dan aanbevolen worden gebruikt, kunnen buikkrampen en diarree optreden. In dat geval moet de dosering worden verlaagd. Diarree verhoogt het risico op dehydratatie, hypokaliëmie en hypernatriëmie, vooral bij oudere patiënten.

Bij inname van een hoge dosering gedurende een lange periode [normaal alleen in geval van hepatische encefalopathie] kunnen elektrolytenstoornissen optreden.

De volgende bijwerkingen zijn waargenomen in placebogecontroleerde klinische studies bij patiënten die met lactulose werden behandeld, met de onderstaande frequenties:

MedDRA-orgaansysteem	Frequentie categorie			
	Ze er va ak ≥1/10	Va ak ≥1/100 ; < 1/10	Soms ≥ 1/1.000 ; <1/100	Frequentie niet bekend*
Maagdarmstelsel-aandoeningen	diarree	Flatulentie, buikkrampen, misselijkheid, braken		
Onderzoeken			Elektrolytenstoornissen als gevolg van diarree	
Immuunsysteem-aandoeningen				Overgevoeligheds-reacties**
Huid- en onderhuidaandoeningen				Rash**, pruritus**, urticaria**

\* de frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald.

\*\* postmarketing gebruik

#### Pediatrie patiënten

Het veiligheidsprofiel bij kinderen zal naar verwachting vergelijkbaar zijn met dat bij volwassenen.

#### 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 worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:

#### België:

Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten  
Afdeling Vigilantie  
Postbus 97

1000 Brussel

Madou

Website: [www.eenbijwerkingmelden.be](http://www.eenbijwerkingmelden.be)

e-mail: [adr@fagg.be](mailto:adr@fagg.be)

#### 4.9 Overdosering

In geval van overdosering kunnen de volgende effecten optreden:

Symptomen: diarree, elektrolytenverlies en buikkrampen.

Behandeling: stopzetting van de behandeling of verlaging van de dosering. Bij belangrijk vochtverlies door diarree of braken kan het nodig zijn het elektrolytenevenwicht te herstellen.

### 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

#### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: osmotische laxativa, ATC-code: A06 AD11

Lactulose wordt in het colon door endogene bacteriën omgezet in organische zuren met een kleinere molecuulgrootte. Die zuren verlagen de pH in het colonlumen en vergroten het volume van de coloninhoud door een osmotisch effect.

Die effecten bevorderen de peristaltiek van het colon, waardoor de ontlasting weer een normale consistentie krijgt. De constipatie verdwijnt en het fysiologische ritme van het colon wordt hersteld.

In geval van hepatische encefalopathie wordt het effect van lactulose toegeschreven aan:

- de onderdrukking van de proteolytische werking van de bacteriën door een proliferatie van acidofiele bacteriën (zoals *Lactobacillus*);
- captatie van ammoniumionen door verzuring van de coloninhoud;
- uitdrijving door de verlaging van de pH in het colon en het osmotische effect;
- wijziging van het bacteriële stikstofmetabolisme door stimulering van de bacteriën die ammoniak gebruiken om bacteriële eiwitten te synthetiseren.

In die context moeten we ons echter realiseren dat de neuropsychiatrische symptomen bij hepatische encefalopathie niet enkel te verklaren zijn door de hyperammoniëmie. Ammoniak kan echter als referentiestof dienen voor andere stikstofhoudende stoffen.

Lactulose bevordert de groei van bacteriën zoals *Bifidobacterium* en *Lactobacillus*, terwijl bacteriën zoals *Clostridium* en *Escherichia coli* onderdrukt kunnen worden. Dat bevordert het evenwicht in de darmflora.

#### 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Lactulose wordt in geringe mate geresorbeerd na orale inname en bereikt het colon in onveranderde vorm. Daar wordt het gemetaboliseerd door de bacteriële flora van het colon. De metabolisatie is volledig tot dosissen van 25 tot 50 g of van 40 tot 75 ml. Bij hogere dosissen kan een deel ongewijzigd worden uitgescheiden.

#### 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Resultaten van studies naar toxiciteit op korte, middellange en lange termijn bij diverse diersoorten hebben uitgewezen dat de toxiciteit van lactulose erg laag is. De waargenomen effecten lijken te wijten aan een massa-effect in de maag-darmtractus en niet aan een specifiekere toxische werking.

Samenvatting van de productkenmerken

In reproductie- en teratologiestudies bij konijnen, ratten en muizen zijn geen bijwerkingen vastgesteld.

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van toxiciteit bij herhaalde dosering, chronische toxiciteit en reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Bifiteral siroop bevat geen hulpstoffen.

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar.

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

Bewaren beneden 25°C.

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

HDPE-flessen van 100 ml, 500 ml en 1 l (klinische verpakking) met polypropyleensluiting en met gegradueerde maatbeker van polypropyleen.

De meeteenheden op de maatbeker zijn: 2,5 ml, 5 ml, 10 ml, 15 ml, 20 ml, 25 ml en 30 ml.

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

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

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**

Viatrix Healthcare  
Terhulpesteenweg 6A  
B-1560 Hoeilaart

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

BE071811

Samenvatting van de productkenmerken

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 07-03-1968

Datum van laatste verlenging:

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

02/2023

Datum van goedkeuring: 04/2023