

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ursofalk 500 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Iedere Ursofalk 500 mg filmomhulde tablet bevat 500 mg ursodeoxycholzuur (UDCA).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet

Uiterlijk: witte, ovale, biconvexe, filmomhulde tabletten (17 mm lang, 8 mm breed) met een breukstreep aan beide kanten. De breukstreep is geschikt om de tabletten in 2 gelijke helften te verdelen.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

- Het oplossen van cholesterolgalstenen 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 chirurgische 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.
- Als adjuvante medicatie vóór en na galsteenvergruizing (lithotripsie);
- Primaire biliaire cirrose (PBC).

Pediatrische populatie

Hepatobiliaire aandoeningen ten gevolge van cystische fibrose bij kinderen van 6 tot 18 jaar.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Er zijn geen leeftijdrestricties voor het gebruik van Ursofalk 500 mg filmomhulde tabletten. Voor patiënten die minder wegen dan 47 kg of patiënten die niet in staat zijn om Ursofalk 500 mg filmomhulde tabletten te slikken, zijn Ursofalk capsules beschikbaar.

De volgende dagelijkse doseringen worden aanbevolen voor de verschillende indicaties:

1. Voor het oplossen van galstenen (al dan niet in combinatie met lithotripsie).

8- 10 mg UDCA per kg lichaamsgewicht per dag, overeenkomend met:

Tot 60 kg	1 filmomhulde tablet
61-80 kg	1½ filmomhulde tablet
81-100 kg	2 filmomhulde tabletten
Meer dan 100 kg	2½ filmomhulde tabletten

De filmomhulde tabletten moeten in zijn geheel met wat vloeistof geslikt worden 's avonds tegen bedtijd. Ze moeten regelmatig ingenomen worden.

De duur van het oplossingsproces met Ursafalk bedraagt, volgens de ervaringen tot nu toe, 6 maanden tot 2 jaar: afhankelijk van de initiële grootte van de stenen. Voor een goede beoordeling van het resultaat van de therapie is het nodig bij aanvang van de kuur de grootte van de bestaande stenen nauwkeurig vast te stellen en deze verder geregeld, bij voorbeeld elke 3 à 4 maanden, door middel van nieuwe röntgenopnamen en/of echografische opnamen te controleren.

Bij patiënten waarbij na een half jaar behandeling met de aangegeven dosering de stenen niet in grootte zijn afgenomen, verdient het aanbeveling de lithogene index in de gal te bepalen d.m.v. 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 3 tot 4 maanden nadat d.m.v. een echografische controle is vastgesteld dat de galstenen volledig zijn opgelost. Een onderbreking van de behandeling gedurende 3 tot 4 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 oplossen van de galstenen kan gevolgd worden door een recidief.

2. Symptomatische behandeling van primaire biliare cirrose (PBC)

Stadia I-III

De dagelijkse dosis is afhankelijk van het lichaamsgewicht en varieert van 1½ tot 3½ filmomhulde tabletten (12 – 16 mg UDCA per kg lichaamsgewicht).

Gedurende de eerste 3 maanden van de behandeling dienen Ursafalk 500 mg filmomhulde tabletten in verdeelde doses te worden ingenomen tijdens de dag. Wanneer de leverfunctie verbetert kan de totale dagelijkse dosis eenmaal daags 's avonds worden ingenomen.

Lichaamsgewicht (kg)	Ursafalk 500 mg filmomhulde tabletten			
	<u>Eerste 3 maanden</u>			<u>Vervolgens</u>
	's Morgens	's Middags	's Avonds	's Avonds (eenmaal daags)
47 – 62	½	½	½	1½
63 – 78	½	½	1	2
79 – 93	½	1	1	2½
94 – 109	1	1	1	3
Meer dan 110	1	1	1½	3½

De filmomhulde tabletten moeten in zijn geheel met wat vloeistof geslikt worden 's avonds tegen bedtijd. Ze moeten regelmatig ingenomen worden.

Het gebruik van Ursafalk 500 mg filmomhulde tabletten bij PBC kan onbeperkt voortgezet worden.

Bij patiënten met PBC kunnen in zeldzame gevallen klinische symptomen verergeren aan het begin van de behandeling, bijvoorbeeld de jeuk kan verergeren. In zo'n geval kan de behandeling voortgezet worden met dagelijks een halve tablet van 500 mg of een capsule van 250 mg. De dosis kan dan geleidelijk verhoogd worden (wekelijkse verhoging met een halve tablet of 1 capsule) totdat de dosering van het doseerschema weer bereikt is.

Stadium IV:

In combinatie met een verhoogd serumbilirubinegehalte (> 40 µg/L; geconjugeerd) dient in eerste instantie slechts de helft van de normale dosering (zie dosering voor stadia I - III) te worden gegeven (6 - 8 mg UDCA per kg lichaamsgewicht per dag, overeenkomend met ongeveer 1 tot 1,5 tablet Ursafalk).

Hierna dient gedurende enige weken de leverfunctie goed te worden gecontroleerd (éénmaal per 2 weken gedurende 6 weken). Indien er geen verslechtering van de leverfunctie (AF, ALAT, ASAT,

gamma-GT, bilirubine) en ook geen toename van de jeuk optreedt, dan kan de dosering verder opgehoogd worden naar het gebruikelijke niveau. Overigens dient dan opnieuw de leverfunctie goed te worden gecontroleerd gedurende enige weken. Vindt dan weer geen verslechtering van de leverfunctie plaats, dan kan de patiënt langdurig op de normale dosering worden gehouden.

Aan patiënten met PBC (stadium IV) zonder verhoogd serum bilirubinegehalte is het toegestaan direct de normale aanvangsdosering (zie dosering stadia I - III) te geven.

Overigens geldt ook hier dat nauwgezette controle van de leverfunctie, zoals boven beschreven, dient te gebeuren: de behandeling van PBC zal regelmatig moeten worden beoordeeld aan de hand van leverwaarden (laboratorium) en klinische bevindingen.

Pediatrische populatie

Kinderen met cystische fibrose van 6 tot 18 jaar:

20 mg/kg/dag in 2 tot 3 porties, met een verhoging tot 30 mg/kg/dag wanneer noodzakelijk.

Voor lagere doseringen dan 500 mg zijn Ursofalk capsules van 250 mg beschikbaar.

Lichaamsgewicht (kg)	Dagelijkse dosis UDCA (mg/kg lichaamsgewicht)	Ursofalk 500mg filmomhulde tabletten		
		's morgens	's middags	's avonds
20 – 29	17-25	½	--	½
30 – 39	19-25	½	½	½
40 – 49	20-25	½	½	1
50 – 59	21-25	½	1	1
60 – 69	22-25	1	1	1
70 – 79	22-25	1	1	1½
80 – 89	22-25	1	1½	1½
90 – 99	23-25	1½	1½	1½
100 – 109	23-25	1½	1½	2
>110		1½	2	2

4.3 Contra-indicaties

Ursofalk 500 mg filmomhulde tabletten mogen niet worden gebruikt bij patiënten met:

- acute ontstekingen aan de galblaas of de galwegen
- oclusie van de galwegen (occlusie van de ductus choledochus of een ductus cysticus)
- veelvuldige galkoliek
- röntgenondoorschijnende verkalkte galstenen
- verminderde contractiliteit van de galblaas
- overgevoeligheid voor galzuren of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Pediatrische populatie

- Bij een onsuccesvolle porto enterostomie of wanneer er geen herstel optreedt van een goede galafvoer bij kinderen met biliaire atresie.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Ursofalk 500 mg filmomhulde 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) and γ -GT door de arts te worden gecontroleerd, daarna elke 3 maanden. Naast het onderscheid kunnen maken tussen wel en niet reagerende patiënten die behandeld worden voor

PBC, maakt deze controle ook een vroege detectie mogelijk van potentiële verslechtering van de leverfunctie, met name bij patiënten met gevorderde PBC.

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 Ursofalk worden gestaakt

Vrouwelijke patiënten die Ursofalk 500 mg tabletten innemen om galstenen op te lossen, dienen een effectief niet-hormonaal anticonceptiemiddel te gebruiken, omdat hormonale anticonceptiemiddelen de biliaire lithiasis kunnen vergroten.

Bij gebruik voor de behandeling van gevorderde PBC:

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, jeuk kan bv. toenemen. In dat geval kan de dosering van Ursofalk tabletten gereduceerd worden tot ½ tablet van 500 mg of 1 capsule van 250 mg per dag en daarna geleidelijk weer verhoogd 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.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Ursofalk 500 mg filmomhulde tabletten dienen niet gelijktijdig te worden gebruikt met colestyramine, colestipol of een antacidum op basis van aluminiumhydroxide en/of smectiet (aluminiumoxide), omdat deze stoffen UDCA in de darm binden en daardoor de absorptie en de werkzaamheid verminderen. Indien het gebruik van een dergelijke geneesmiddel nodig is moet het tenminste 2 uur vóór of ná Ursofalk worden ingenomen.

Ursofalk kan de absorptie van ciclosporine uit de darm beïnvloeden. 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 Ursofalk de absorptie van ciprofloxacine verminderen.

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 ook met betrekking tot andere statines is onbekend.

Er is aangetoond dat UDCA de piekplasmaconcentratie (C_{max}) en de AUC van de calciumantagonist nitrendipine vermindert in gezonde vrijwilligers. Zorgvuldige monitoring van het resultaat van gelijktijdig gebruik van nitrendipine en UDCA wordt aanbevolen. Het kan nodig zijn de dosering van nitrendipine te verhogen. 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 UDCA cytochroom P450 3A enzymen kan induceren. Inductie is echter niet waargenomen in een goed ontworpen interactiestudie met budesonide, dat een bekend cytochroom P450 3A substraat is.

Oestrogenen en bloedcholesterol verlagende middelen zoals clofibrat verhogen hepatische cholesterol secretie en kunnen daardoor biliare lithiasis stimuleren; dit effect is tegengesteld aan het gebruik van UDCA voor het oplossen van galstenen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

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.

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van UDCA door zwangere vrouwen. Dierstudies hebben reproductieve toxiciteit aangetoond tijdens de vroege gestatiefase (zie rubriek 5.3). Daarom mag Ursafalk niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt tenzij er een duidelijke noodzaak is. Vrouwen die zwanger kunnen worden mogen alleen met UDCA worden behandeld als zij betrouwbare anticonceptie gebruiken: non-hormonale anticonceptie of orale anticonceptie met lage dosering oestrogenen wordt aanbevolen. Bij patiënten die Ursafalk gebruiken voor het oplossen van galstenen dient echter effectieve non-hormonale anticonceptie te worden gebruikt, omdat hormonale orale anticonceptiva biliare lithiasis kunnen doen toenemen. Voordat met de behandeling wordt begonnen moet een mogelijk zwangerschap worden uitgesloten.

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

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

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

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 UDCA vaak voor.

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

Lever- en galaandoeningen:

Tijdens de behandeling met UDCA kan verkalking van galstenen in zeer zeldzame gevallen optreden. Tijdens de behandeling van gevorderde stadia van PBC 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.

4.9 Overdosering

In geval van overdosering kan diarree optreden. In het algemeen zijn andere symptomen van overdosering onwaarschijnlijk omdat de absorptie van UDCA afneemt met toename van de dosering en er daardoor meer met de faeces wordt uitgescheiden.

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

Additionele informatie over speciale populaties

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: 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 UDCA kan lithogene gal in niet-lithogene gal omzetten en geleidelijk ook de cholesterolgalstenen tot oplossing brengen.

Onderzoeken naar het effect van UDCA op de cholestase bij patiënten met gestoorde gal-afvoer en op de klinische verschijnselen bij patiënten met biliaire cirrose 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

Uit klinische rapporten is langetermijn ervaring van meer dan 10 jaar beschikbaar over behandeling met UDCA van pediatrie 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 gesteld is om het effect van de behandeling te optimaliseren.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Ongeveer 90 % van de therapeutische dosis van UDCA wordt na orale toediening snel in het duodenum geresorbeerd.

Na resorptie, wordt UDCA 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 UDCA wordt in de systemische circulatie aangetroffen en dit wordt renaal uitgescheiden. Met uitzondering van conjugatie, wordt ursodexycolzuur niet gemetaboliseerd. Echter,

een klein gedeelte van oraal toegediend UDCA ondergaat bacteriële omzetting tot 7-keto-lithocholzuur resp. lithocholzuur na elke enterohepatische circulatie, terwijl ook bacteriële deconjugatie in het duodenum plaats vindt. UDCA, 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 UDCA 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 UDCA.

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

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

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

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Preklinische gegevens afkomstig van conventionele studies op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit en carcinogeniteit duiden niet op een speciaal risico voor mensen.

Subchronische toxiciteitsstudies in apen lieten hepatotoxische effecten zien in de groepen die met hogere doseringen werden behandeld. Deze effecten betroffen zowel functionele veranderingen (zoals veranderingen in leverenzymen) als morfologische veranderingen, zoals proliferatie van de galwegen, portale inflammatoire foci en hepatocellulaire necrose. Deze toxische effecten zijn zeer waarschijnlijk toe te schrijven aan lithocholzuur, een metabooliet van UDCA, die in apen (in tegenstelling tot bij de mens) niet wordt afgebroken. Klinische ervaring bevestigt dat beschreven hepatotoxische effecten kennelijk niet relevant zijn voor de mens.

In studies met ratten kwamen misvormingen aan de staart voor bij een hoge dosering van 2000 mg/kg. In konijnen werden geen teratogene effecten gevonden, hoewel er wel embryotoxische effecten werden waargenomen bij hoge doses van 100 mg/kg en hoger. 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
polysorbaat 80
povidon K25
microkristallijne cellulose
colloïdaal siliciumdioxide (watervrij)
crospovidon (type A)
talk
hypromellose
macrogol 6000

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Geen bijzonderheden.

6.3 Houdbaarheid

4 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Doordrukstrip van transparante, kleurloze PVC/PVDC en aluminiumfolie.

Verpakkingsgrootte

50 of 100 filmomhulde tabletten in een doos.

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

Dr. Falk Pharma Benelux BV
Claudius Prinsenlaan 136A
4818 CP Breda

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Ursofalk 500 mg filmomhulde tabletten RVG 112405

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 16 mei 2013

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.4, 4.5, 4.6, 4.7 en 4.9: 5 maart 2015.