

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ursodeoxycholzuur Glenmark 250 mg harde capsules

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke harde capsule bevat 250 mg ursodeoxycholzuur.

Hulpstof met bekend effect:

Zonnegeel (E110) 0,42 mg per harde capsule

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Harde capsules.

Harde gelatine capsules met 2 stevig gesloten, ondoorzichtige oranje gekleurde delen (cap en body), maat 0, ongeveer 21,4 mm lang, met een wit of bijna wit granulair poeder.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Ursodeoxycholzuur is geïndiceerd voor gebruik bij:

- de oplossing van cholesterol-galstenen in de galblaas. De galstenen mogen niet als schaduwen zichtbaar zijn op röntgenfoto's en mogen niet groter zijn dan 15 mm in diameter. De galblaas moet ondanks de galsteen(stenen) goed functioneren.
- de behandeling van primaire biliaire cirrose (PBC), zolang er geen sprake is van gedecompenseerde levercirrose.

Pediatrische patiënten

- Lever- en galaandoening in verband met cystische fibrose bij kinderen in de leeftijd van 6 tot 18 jaar.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De dagelijkse dosis wordt bepaald aan de hand van de therapeutische indicatie.

Symptomatische behandeling van primaire biliaire cirrose (PBC)

Stadia I-III

De dagelijkse dosis is afhankelijk van het lichaamsgewicht en varieert van 3 tot 7 ursodeoxycholzuur 250 mg harde capsules (12-16 mg ursodeoxycholzuur per kg lichaamsgewicht per dag).

V 3.0

NL/H/3565/001/DC

Gedurende de eerste 3 maanden van de behandeling dient ursodeoxycholzuur 250 mg in over de dag verdeelde doses te worden ingenomen. Wanneer de leverfunctie verbetert, kan de totale dagelijkse dosis daarna eenmaal daags 's avonds ingenomen worden.

Het aanbevolen behandelingsschema is als volgt:

Lichaams- gewicht (kg)	Dagelijkse dosis (mg/kg lichaamsgewicht)			
		Ochtend	Middag	Avond
47 – 62 kg	12-16	1	1	1
63 – 78 kg	13-16	1	1	2
79 – 93 kg	13-16	1	2	2
94 – 109 kg	14-16	2	2	2
> 110 kg	7 harde capsules	2	2	3

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 ursodeoxycholzuur per kg lichaamsgewicht per dag, overeenkomend met ongeveer 2 tot 3 harde capsules Ursodeoxycholzuur Glenmark 250 mg).

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, γ-GT, bilirubine) en ook geen toename van de jeuk optreedt, kan de dosering verder opgehoogd worden naar het gebruikelijke niveau. Overigens dient de leverfunctie dan opnieuw 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 primaire biliare cirrose (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 plaats te vinden: de behandeling van primaire biliare cirrose zal regelmatig moeten worden beoordeeld aan de hand van leverwaarden (laboratorium) en klinische bevindingen.

Het gebruik van ursodeoxycholzuur 250 mg harde capsules bij PBC mag 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 'dit geval kan de dosis worden gereduceerd tot 250 mg per dag en dan geleidelijk verhoogd worden (wekelijkse verhoging) totdat de aanbevolen dosering van het doseerschema weer bereikt is.

Oplossing van cholesterolgalstenen:

Volwassenen: De gebruikelijke dosering is 8 tot 12 mg ursodeoxycholzuur (UDCA) per kg lichaamsgewicht per dag, 's avonds in te nemen, volgens het volgende schema:

- tot 60 kg: 2 capsules
- 61-80 kg: 3 capsules
- 81-100 kg: 4 capsules

V 3.0

NL/H/3565/001/DC

- > 100 kg: 5 capsules

Er moet voor worden gezorgd dat de capsules regelmatig worden ingenomen.

De duur van het oplossen van de galstenen bedraagt over het algemeen 6-24 maanden, afhankelijk van de grootte en samenstelling van de stenen.

Het resultaat van de behandeling moet om de 6 maanden worden gecontroleerd door middel van echografie of röntgenonderzoek. De behandeling moet worden voortgezet tot de stenen niet meer waargenomen kunnen worden tijdens twee achtereenvolgende cholecystografische en /of echografische onderzoeken die na 4-12 weken worden uitgevoerd, omdat stenen kleiner dan 2 mm met deze technieken niet kunnen worden waargenomen.

Ouderen

Er is geen aanwijzing dat een verandering in de dosis voor volwassenen noodzakelijk is .

Pediatrische patiënten

Cholesterolrijke galstenen en PBC: Cholesterolrijke galstenen en PBC komen zeer zelden voor bij kinderen, maar als ze voorkomen, moet de dosis aangepast worden op basis van het lichaamsgewicht.

Er is geen leeftijdsgrens voor het gebruik van ursodeoxycholzuur, de werkzame stof in Ursodeoxycholzuur Glenmark 250 mg harde capsules. Voor patiënten die niet in staat zijn om de capsules door te slikken of patiënten die minder wegen dan 47 kg, zijn andere farmaceutische vormen verkrijgbaar (suspensie).

Kinderen met cystische fibrose in de leeftijd van 6 tot 18 jaar: 20 mg/kg/dag in 2-3 giften. Deze dosis kan zo nodig worden verhoogd tot 30 mg/kg/dag.

Wijze van toediening

De harde capsules moeten in hun geheel worden doorgeslikt met een glas water. Voor patiënten die minder wegen dan 47 kg of patiënten die niet in staat zijn om de Ursodeoxycholzuur Glenmark 250 mg harde capsules door te slikken, is er een suspensie verkrijgbaar.

4.3 Contra-indicaties

Ursodeoxycholzuur mag niet gebruikt worden bij patiënten met:

- acute ontsteking van de galblaas of de galwegen;
- occlusie van de galwegen (occlusie van de ductus choledochus of een ductus cysticus);
- veelvuldige galkoliek;
- radio-opake verkalkte galstenen;
- verminderde contractiliteit van de galblaas;
- overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Pediatrische patiënten

- Mislukte porto-enterostomie of geen herstel van een goede galstroom bij kinderen met galgangatresie.

V 3.0

NL/H/3565/001/DC

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Ursodeoxycholzuur Glenmark 250 mg harde capsules moeten onder medisch toezicht worden gebruikt.

Tijdens de eerste drie maanden van de behandeling dienen elke 4 weken de leverfunctiewaarden ASAT (SGOT), ALAT (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 biliaire cirrose, maakt deze controle ook een vroege detectie mogelijk van potentiële verslechtering van de leverfunctie, met name bij patiënten met gevorderde primaire biliaire cirrose.

Bij gebruik voor de behandeling van gevorderde PBC:

In zeer zeldzame gevallen is decompensatie van levercirrose waargenomen, die deels verbeterde na stopzetting van de behandeling.

Bij gebruik voor het oplossen van cholesterolgalstenen:

Om de therapeutische progressie 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).

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, mag ursodeoxycholzuur niet worden gebruikt.

De kans op recidief van galstenen na oplossing met galzuurbehandeling, is geschat op maximaal 50% na 5 jaar. De werkzaamheid van ursodeoxycholzuur in de behandeling van radio-opake of deels radio-opake galstenen is niet onderzocht, maar het wordt algemeen aangenomen dat deze galstenen minder oplosbaar zijn dan radiolucente galstenen. Bij 10-15% van de radiolucente galstenen gaat het om niet-cholesterolbevattende stenen en deze worden mogelijk niet door galzuren opgelost.

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

Bij patiënten met PBC kunnen in zeldzame gevallen klinische symptomen verergeren aan het begin van de behandeling, bijvoorbeeld de jeuk kan verergeren. In dat geval kan de dosering ursodeoxycholzuur gereduceerd worden tot 1 ursodeoxycholzuur 250 mg harde capsule 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.

Hulpstoffen

Ursodeoxycholzuur Glenmark 250 mg harde capsules bevatten de kleurstof zonnegeel (E110), die allergische reacties kan veroorzaken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Ursodeoxycholzuur dient niet gelijktijdig te worden gebruikt 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 nodig is, moet het ten minste 2 uur vóór of ná ursodeoxycholzuur worden ingenomen.

Ursodeoxycholzuur kan invloed hebben op de absorptie van ciclosporine uit de darmen. 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 ursodeoxycholzuur de absorptie van ciprofloxacine verminderen.

In een klinische studie met gezonde vrijwilligers resulteerde gelijktijdig gebruik van ursodeoxycholzuur (500mg/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 ursodeoxycholzuur 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 ursodeoxycholzuur 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 ursodeoxycholzuur 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 kunnen de cholesterolafscheiding uit de lever verhogen en derhalve biliaire lithiasis doen toenemen; 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. Dierstudies hebben reproductieve toxiciteit aangetoond tijdens de vroege gestatiefase (zie rubriek 5.3). Ursodeoxycholzuur dient niet te worden gebruikt tijdens de zwangerschap, tenzij strikt noodzakelijk.

Vrouwen die zwanger kunnen worden mogen alleen worden behandeld als zij betrouwbare anticonceptie gebruiken: non-hormonale anticonceptie of orale anticonceptie met lage dosering oestrogenen wordt aanbevolen. Bij patiënten die ursodeoxycholzuur 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 mogelijke zwangerschap worden uitgesloten.

Borstvoeding

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

V 3.0

NL/H/3565/001/DC

Vruchtbaarheid

Dierstudies duiden niet op een effect van ursodeoxycholzuur op de fertiliteit (zie rubriek 5.3). Menselijke data over fertiliteitseffecten na behandeling met ursodeoxycholzuur 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 lijst hieronder biedt informatie over de bijwerkingen die tijdens klinische ervaring zijn geïdentificeerd, ingedeeld naar frequentie en systeem-/orgaanklasse.

De bijwerkingen worden ingedeeld naar frequentie, die als volgt wordt gedefinieerd: 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:

In klinische onderzoeken kwamen meldingen van kleverige 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 PBC.

Lever- en galaandoeningen:

Tijdens de behandeling met ursodeoxycholzuur 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.

Huid- en onderhuidaandoeningen:

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 feces wordt uitgescheiden.

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

Aanvullende informatie over speciale patiëntenpopulaties:

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Galblaas behandeling , galzuur-preparaten, ATC-code: A05AA02

Kleine hoeveelheden ursodeoxycholzuur komen voor in de gal bij de mens.

Na orale toediening vermindert het de cholesterolverzadiging in de gal door de cholesterolabsorptie in de darmen te remmen en de afscheiding van cholesterol in de gal te verminderen. Cholesterolgalstenen worden langzaam opgelost, waarschijnlijk als gevolg van dispersie van het cholesterol en de vorming van vloeibare kristallen. Op grond van de huidige kennis wordt aangenomen dat ursodeoxycholzuur bij lever- en galaandoeningen werkzaam is als gevolg van een relatieve uitwisseling van lipofiele, detergentachtige, toxische galzuren met hydrofiel, cytoprotectief, niet-toxisch ursodeoxycholzuur, van een verbeterde afscheiding door de hepatocyten en van immuun-regulerende processen.

Pediatrische patiënten

Cystische fibrose

Uit klinische rapporten is langetermijnervaring van 10 jaar en meer beschikbaar met UDCA behandeling bij pediatrische patiënten die lijden aan cystische fibrose geassocieerde lever- en galaandoeningen (CFAHD). Er is bewijs dat de behandeling met UDCA galweg proliferatie kan verminderen, progressie van histologische schade kan stoppen en zelfs veranderingen van lever en gal kan terugdraaien indien gegeven in een vroeg stadium van CFAHD. Behandeling met UDCA moet zo snel mogelijk worden begonnen als de diagnose van CFAHD wordt gesteld om doeltreffendheid van de behandeling te optimaliseren.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Ursodeoxycholzuur wordt na orale toediening snel door middel van passief transport in het jejunum en het bovenste deel van het ileum geabsorbeerd, en door middel van actief transport in het onderste deel van het ileum. Ongeveer 90 % van de toegediende dosis ursodeoxycholzuur wordt na orale toediening geabsorbeerd. Na absorptie wordt het galzuur volledig in de lever geconjugeerd met de aminozuren glycine en taurine en wordt dan uitgescheiden naar de galblaas. Het first-pass-metabolisme is maximaal 60%. Afhankelijk van de dagelijkse dosis en de onderliggende ziekte of de conditie van de lever accumuleert de grootste hoeveelheid ursodeoxycholzuur in de galblaas. Tegelijkertijd wordt er een relatieve afname van andere, meer lipofiele galzuren waargenomen.

Onder invloed van darmbacteriën wordt ursodeoxycholzuur gedeeltelijk afgebroken tot 7-ketolithocholzuur en lithocholzuur. Lithocholzuur is hepatotoxisch en veroorzaakt bij een aantal diersoorten afbraak van het leverparenchym.

Bij de mens worden slechts zeer kleine hoeveelheden geabsorbeerd, die in de lever worden gesulfateerd en derhalve, alvorens te worden gedetoxificeerd, via de galblaas worden uitgescheiden in de feces.

V 3.0

NL/H/3565/001/DC

De halfwaardetijd van ursodeoxycholzuur is 3,5 tot 5,8 dagen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

a) Acute toxiciteit

Acute toxiciteitstudies met dieren hebben geen toxische schade aangetoond.

b) Chronische toxiciteit

Subchronische toxiciteitstudies in apen toonden hepatotoxische effecten in de groepen die hoge doses ontvingen, 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

Uit langetermijnstudies bij muizen en ratten is niet gebleken dat ursodeoxycholzuur carcinogeen potentieel had.

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

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

d) Reproductietoxiciteit

In studies met ratten kwamen aplasieën aan de staart voor bij een dosering van 2000 mg ursodeoxycholzuur per kg lichaamsgewicht. Bij 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 in ratten en had geen invloed op de peri- en postnatale ontwikkeling van de nakomelingen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Inhoud van de capsule:

StarCap 1500 (maïszetmeel, gepregelatineerd zetmeel)

Crospovidon (E1202)

Natriumlaurilsulfaat

Colloïdaal siliciumdioxide, watervrij

Magnesiumstearaat (E572)

Capsulewand:

Gelatine (E441)

Zonnegeel (E110)

Titaandioxide (E171)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

V 3.0

NL/H/3565/001/DC

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

Doos à 3 blisterverpakkingen PVC-PVDC/Aluminium, elk met 10 harde capsules.
Doos à 5 blisterverpakkingen PVC-PVDC/Aluminium, elk met 10 harde capsules.
Doos à 3 blisterverpakkingen PVC-PVDC/Aluminium, elk met 20 harde capsules.
Doos à 5 blisterverpakkingen PVC-PVDC/Aluminium, elk met 20 harde capsules.
Doos à 10 blisterverpakkingen PVC-PVDC/Aluminium, elk met 20 harde capsules.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Glenmark Arzneimittel GmbH,
Industriestr. 31, 82194 Gröbenzell,
Duitsland

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

RVG 117964

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 16 februari 2017

Datum van hernieuwing van de vergunning: 28 september 2021

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 9: 26 juli 2021