

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ursodeoxycholzuur PI 250 mg harde capsules

Ursodeoxycholzuur PI 500 mg harde capsules

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke harde capsule bevat 250 mg ursodeoxycholzuur (UDCA) als werkzame stof.

Elke harde capsule bevat 500 mg ursodeoxycholzuur (UDCA) als werkzame stof.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Harde capsule.

Ursodeoxycholzuur PI 250 mg harde capsules zijn maat 0, ongeveer 21,7 mm x 7,64 mm, met gele dop en romp gevuld met wit homogeen poeder.

Ursodeoxycholzuur PI 500 mg harde capsules zijn 23,4 mm lang met witte dop en romp gevuld met wit homogeen poeder.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

1. Het oplossen van cholesterolgalsteen bij patiënten:
 - met een of meer radiolucente (radio-negatieve) galstenen, bij voorkeur met een diameter van niet meer dan 2 cm, in een goed functionerende galblaas.
 - die chirurgische ingrepen weigeren of voor wie chirurgische procedures niet geïndiceerd zijn.
 - bij wie cholesteroloververzadiging is aangetoond door chemische testen van de gal verkregen via duodenale drainage.
 - als hulpgeneesmiddel voor en na het oplossen van galstenen door schokgolven (lithotripsie).
2. Primaire biliaire cholangitis (PBC, ook bekend als primaire galcirrose).

Pediatrische populatie

3. Lever- en galaandoeningen geassocieerd met cystische fibrose bij kinderen en adolescenten van 6 tot jonger dan 18 jaar.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Oplossen van galstenen (alleen of in combinatie met lithotripsie)

De aanbevolen dagelijkse dosis is 8-10 mg/kg lichaamsgewicht van ursodeoxycholzuur, gelijk aan:

| Lichaamsgewicht (kg) | Ursodeoxycholzuur PI 250 mg harde capsules | Ursodeoxycholzuur PI 500 mg harde capsules |
|----------------------|--|--|
| < 60 kg | 2 | 1 |
| 61-80 kg | 3 | 1 + 250 mg capsule |
| 81-100 kg | 4 | 2 |

| | | |
|----------|---|--------------------|
| > 100 kg | 5 | 2 + 250 mg capsule |
|----------|---|--------------------|

De dosering moet worden verdeeld over twee toedieningen na het ontbijt en het avondeten, waarbij één toediening altijd na het avondeten is

OF

De capsule(s) moet(en) 's avonds voor het slapen gaan worden ingenomen.

De capsules moeten regelmatig worden ingenomen.

De duur van het oplossingsproces met dit geneesmiddel is 6 maanden tot 2 jaar, afhankelijk van de oorspronkelijke grootte van de stenen. Voor een goede beoordeling van het therapeutische resultaat is het noodzakelijk om aan het begin van de behandeling de grootte van de bestaande stenen nauwkeurig te bepalen en deze vervolgens regelmatig te controleren, bijvoorbeeld elke 3-4 maanden, via nieuwe röntgenfoto's en/of echografieën.

Bij patiënten bij wie de stenen na 6 maanden behandeling met de aangegeven dosering niet in omvang zijn afgenomen, wordt aanbevolen de biliaire lithogene index te bepalen via duodenale drainage. Als de gal een index van >1,0 heeft, is het onwaarschijnlijk dat een gunstig resultaat kan worden verkregen en is het beter om een andere vorm van behandeling voor de galstenen te overwegen. De behandeling moet 3 tot 4 maanden worden voortgezet nadat echografische controle heeft bevestigd dat de galstenen volledig zijn opgelost.

Stopzetting van de behandeling

Stopzetting van de behandeling gedurende 3-4 weken leidt tot terugkeer van galoververzadiging en verlengt de totale duur van de therapie. De stopzetting van de behandeling na het oplossen van de galstenen kan gevolgd worden door een terugval.

Behandeling van primaire biliaire cholangitis (PBC)

Stadium I-III

De dagelijkse dosis hangt af van het lichaamsgewicht en varieert van 12-16 mg ursodeoxycholzuur/kg lichaamsgewicht.

Gedurende de eerste 3 maanden van de behandeling moet dit geneesmiddel verdeeld over de dag worden ingenomen. Als de leverfunctie verbetert, kan de totale dagelijkse dosis eenmaal daags 's avonds worden ingenomen.

| Lichaamsgewicht (kg) | Dagelijkse dosis (mg/kg lichaamsgewicht) | Ursodeoxycholzuur PI 250 mg harde capsules | | | |
|----------------------|--|--|--------|-------|-----------------------|
| | | Eerste 3 maanden | | | Vervolgens |
| | | Ochtend | Middag | Avond | Avond (eenmaal daags) |
| 47-62 | 12-16 | 1 | 1 | 1 | 3 |
| 63-78 | 13-16 | 1 | 1 | 2 | 4 |
| 79-93 | 13-16 | 1 | 2 | 2 | 5 |
| 94-109 | 14-16 | 2 | 2 | 2 | 6 |
| ≥ 110 | | 2 | 2 | 3 | 7 |

| Lichaamsgewicht (kg) | Dagelijkse dosis (mg/kg lichaamsgewicht) | Ursodeoxycholzuur PI 500 mg harde capsules | | | |
|----------------------|--|---|--------|-------|--------------------------------------|
| | | Eerste 3 maanden | | | Vervolgens |
| | | Ochtend | Middag | Avond | Avond (eenmaal daags) |
| 47 - 62 | 12-16 | Gebruik een lagere sterkte (250 mg capsule) | | | 1 + Gelijktijdige voorschrijving van |

| | | | | | |
|---------------------|-------|---|---|---|---|
| | | | | | 250 mg ursodeoxycholzuur capsule vereist |
| 63 - 78 | 13-16 | Gebruik een lagere sterkte (250 mg capsule) | Gebruik een lagere sterkte (250 mg capsule) | 1 | 2 |
| 79 - 93 | 13-16 | Gebruik een lagere sterkte (250 mg capsule) | 1 | 1 | 2 + Gelijktijdig voorschrijven van 250 mg ursodeoxycholzuur capsule vereist |
| 94 - 109 | 14-16 | 1 | 1 | 1 | 3 |
| meer dan 110 | | 1 | 1 | 1 + Gelijktijdige voorschrijving van 250 mg ursodeoxycholzuur-capsule vereist | 3 + Gelijktijdige voorschrijving van 250 mg ursodeoxycholzuur-capsule vereist |

In zeldzame gevallen kunnen de klinische symptomen verergeren bij het begin van de behandeling bij patiënten met PBC, bijvoorbeeld pruritus. In dergelijke gevallen kan de behandeling worden voortgezet met één capsule van 250 mg per dag. De dosis kan dan geleidelijk worden verhoogd (wekelijkse verhoging van 1 capsule van 250 mg) totdat de in het doseringsschema aangegeven dosis wordt hervat.

Stadium IV

In combinatie met verhoogde serumbilirubinespiegels ($> 40 \mu\text{g/L}$; geconjugeerd) moet aanvankelijk slechts de helft van de normale dosering (zie dosering voor stadia I-III) worden gegeven (6-8 mg/kg/dag ursodeoxycholzuur, gelijk aan ongeveer 2-3 capsules).

Daarna moet de leverfunctie gedurende enkele weken goed worden gemonitord (elke 2 weken gedurende 6 weken). Als er geen verslechtering optreedt in de leverfunctie (AP, ALAT, ASAT, gamma-GT, bilirubine) en als er geen toename van pruritus optreedt, kan de dosering verder worden verhoogd tot het gebruikelijke niveau. De leverfunctie moet echter opnieuw gedurende enkele weken nauwlettend in de gaten worden gehouden. Nogmaals, als er geen verslechtering van de leverfunctie optreedt, kan de patiënt op de normale dosering worden gehouden op de lange termijn.

Patiënten met primaire biliaire cholangitis (stadium IV) zonder verhoogd serumbilirubinegehalte mogen onmiddellijk de normale startdosis krijgen (zie doseringsstadia I-III).

Nauwgezette monitoring van de leverfunctie, zoals hierboven beschreven, is echter ook in dergelijke gevallen van toepassing; de behandeling van PBC moet regelmatig worden geëvalueerd op basis van leverparameters (laboratorium) en klinische bevindingen.

Dit geneesmiddel kan bij PBC voor onbeperkte tijd worden gebruikt.

Pediatrische patiënten

Kinderen en adolescenten met cystische fibrose in de leeftijd van 6 tot 18 jaar:

20 mg/kg/dag ursodeoxycholzuur in 2 tot 3 verdeelde doses, met een verhoging tot 30 mg/kg/dag indien nodig.

| Lichaamsgewicht [kg] | Dagelijkse dosis [mg/kg] | Ursodeoxycholzuur PI 250 mg harde capsules | | |
|---------------------------------|--|---|---------------|--------------|
| | | Ochtend | Middag | Avond |
| 20 – 29 | 17-25 | 1 | -- | 1 |
| 30 – 39 | 19-25 | 1 | 1 | 1 |
| 40 – 49 | 20-25 | 1 | 1 | 2 |

| | | | | |
|------------------|-------|---|---|---|
| 50 – 59 | 21-25 | 1 | 2 | 2 |
| 60 – 69 | 22-25 | 2 | 2 | 2 |
| 70 – 79 | 22-25 | 2 | 2 | 3 |
| 80 – 89 | 22-25 | 2 | 3 | 3 |
| 90 – 99 | 23-25 | 3 | 3 | 3 |
| 100 – 109 | 23-25 | 3 | 3 | 4 |
| ≥110 | | 3 | 4 | 4 |

| Lichaamsgewicht [kg] | Dagelijkse dosis [mg/kg] | Ursodeoxycholzuur PI 500 mg harde capsules | | |
|----------------------|--------------------------|---|---|---|
| | | Ochtend | Middag | Avond |
| 20 – 29 | 17-25 | Gebruik een lagere sterkte (250 mg capsule) | -- | Gebruik een lagere sterkte (250 mg capsule) |
| 30 – 39 | 19-25 | Gebruik een lagere sterkte (250 mg capsule) | Gebruik een lagere sterkte (250 mg capsule) | Gebruik een lagere sterkte (250 mg capsule) |
| 40 – 49 | 20-25 | Gebruik een lagere sterkte (250 mg capsule) | Gebruik een lagere sterkte (250 mg capsule) | 1 |
| 50 – 59 | 21-25 | Gebruik een lagere sterkte (250 mg capsule) | 1 | 1 |
| 60 – 69 | 22-25 | 1 | 1 | 1 |
| 70 – 79 | 22-25 | 1 | 1 | 1 + Gelijktijdige voorschrijving van 250 mg ursodeoxycholzuur capsule vereist |
| 80 – 89 | 22-25 | 1 | 1 + Gelijktijdige voorschrijving van 250 mg ursodeoxycholzuur capsule vereist | 1 + Gelijktijdige voorschrijving van 250 mg ursodeoxycholzuur capsule vereist |
| 90 – 99 | 23-25 | 1 + Gelijktijdige voorschrijving van 250 mg ursodeoxycholzuur capsule vereist | 1 + Gelijktijdige voorschrijving van 250 mg ursodeoxycholzuur capsule vereist | 1 + Gelijktijdige voorschrijving van 250 mg ursodeoxycholzuur capsule vereist |
| 100 – 109 | 23-25 | 1 + Gelijktijdige voorschrijving van 250 mg ursodeoxycholzuur capsule vereist | 1 + Gelijktijdige voorschrijving van 250 mg ursodeoxycholzuur capsule vereist | 2 |
| ≥110 | | 1 + Gelijktijdige voorschrijving van 250 mg ursodeoxycholzuur capsule vereist | 2 | 2 |

Wijze van toediening
Voor oraal gebruik.

De capsules kunnen in hun geheel met wat vloeistof worden ingenomen.

Indien de patiënt vanwege de grootte van de capsule moeite heeft met het doorslikken, dan mag de capsule zonodig open gemaakt worden en de inhoud worden toegevoegd aan bijvoorbeeld yoghurt.

Voor patiënten die minder dan 47 kg wegen of patiënten die niet kunnen slikken, zijn andere formuleringen met ursodeoxycholzuur beschikbaar.

4.3 Contra-indicaties

Ursodeoxycholzuur PI harde capsules mogen niet worden gebruikt bij patiënten met:

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Acute ontsteking van de galblaas of galwegen.
- Occlusie van de galwegen (occlusie van de grote galbuis of een cysteuze buis).
- Frequentie episodes van galwegkoliek.
- Radiopake verkalkte galstenen.
- Verminderde contractiliteit van de galblaas.
- Overgevoeligheid voor galzuren.
- Actieve maag- en darmzweren.

Pediatrie patiënten:

- mislukte porto-enterostomie of ontbrekend herstel van normale galstroom bij kinderen met biliare atresie.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Ursodeoxycholzuur PI harde capsules moeten worden ingenomen onder medisch toezicht.

Gedurende de eerste drie maanden van de behandeling moeten de leverfunctieparameters AST (SGOT), ALT (SGPT) en γ -GT elke vier weken door de arts worden gemonitord, daarna elke drie maanden. Naast het identificeren van responders en non-responders bij patiënten die worden behandeld voor primaire biliare cholangitis, maakt deze monitoring ook vroege detectie mogelijk van potentiële leververslechtering, met name bij patiënten met primaire biliare cholangitis in een vergevorderd stadium.

Bij gebruik voor het oplossen van galstenen:

Om de therapeutische vooruitgang te beoordelen en eventuele verkalking van de galstenen tijdig op te sporen, moet de galblaas afhankelijk van de grootte van de steen, 6-10 maanden na het begin van de behandeling worden gevisualiseerd (orale cholecystografie) met overzichts- en occlusieweergaven in staande en liggende positie (echografische controle).

Als de galblaas niet zichtbaar is op röntgenfoto's, of in geval van verkalkte galstenen, verminderde contractiliteit van de galblaas of frequente episoden van galwegkoliek, dient de behandeling met ursodeoxycholzuur te worden gestaakt.

Vrouwelijke patiënten die dit geneesmiddel gebruiken om galstenen op te lossen, moeten een effectief niet-hormonaal anticonceptiemiddel gebruiken, omdat hormonale anticonceptiemiddelen de vorming van galstenen kunnen bevorderen (zie rubrieken 4.5 en 4.6).

Bij gebruik voor behandeling van een vergevorderd stadium van primaire cholangitis:

In zeer zeldzame gevallen is decompensatie van levercirrose waargenomen, die gedeeltelijk herstelde nadat de behandeling werd gestaakt.

Bij patiënten met PBC kunnen de klinische symptomen in zeldzame gevallen verergeren aan het begin van de behandeling, bijv. pruritus kan toenemen. In dit geval kan de dosering van dit geneesmiddel worden verlaagd tot één capsule van 250 mg per dag en moet daarna geleidelijk worden verhoogd tot de aanbevolen dosering zoals beschreven in rubriek 4.2.

Als diarree optreedt, moet de dosis worden verlaagd en bij aanhoudende diarree moet de behandeling worden gestaakt.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Ursodeoxycholzuur PI harde capsules mogen niet gelijktijdig worden ingenomen met colestyramine, colestipol of antacida die aluminiumhydroxide en/of smectiet (aluminiumoxide) bevatten, omdat deze preparaten ursodeoxycholzuur binden in de darm en daardoor de absorptie en werkzaamheid ervan belemmeren.

Als het gebruik van een preparaat dat een van deze stoffen bevat noodzakelijk is, moet het ten minste 2 uur voor of na ursodeoxycholzuur worden ingenomen.

Ursodeoxycholzuur kan de absorptie van ciclosporine uit de darm verhogen. Bij patiënten die met ciclosporine worden behandeld, moeten de bloedconcentraties van deze stof daarom worden gecontroleerd en moet de dosis ciclosporine zo nodig worden aangepast.

Door het effect van ursodeoxycholzuur op de secretie van galzuren is er een theoretische mogelijkheid dat de absorptie van andere lipofiele stoffen beïnvloed wordt.

In geïsoleerde gevallen kan ursodeoxycholzuur de absorptie van ciprofloxacine verminderen.

In een klinische studie met gezonde vrijwilligers resulteerde gelijktijdig gebruik van dit geneesmiddel (500 mg/dag) en rosuvastatine (20 mg/dag) in licht verhoogde plasmaspiegels van rosuvastatine. De klinische relevantie van deze interactie met andere statines is onbekend.

Van ursodeoxycholzuur is aangetoond dat het de plasmapiekconcentraties (C_{max}) en het gebied onder de curve (AUC) van de calciumantagonist nitrendipine verlaagt in gezonde vrijwilligers.

Nauwlettend toezicht op het resultaat van gelijktijdig gebruik van nitrendipine en ursodeoxycholzuur wordt aanbevolen. Het kan nodig zijn om de dosering nitrendipine te verhogen.

Er werd ook een interactie met een vermindering van het therapeutische effect van dapsona gemeld. Deze waarnemingen, samen met *in vitro* gegevens, zouden erop kunnen wijzen dat ursodeoxycholzuur cytochroom P450 3A enzymen kan induceren. Er is echter geen inductie waargenomen in een goed opgezet interactieonderzoek met budesonide, een bekend cytochroom P450 3A-substraat.

Oestrogenen en cholesterolverlagende middelen in het bloed, zoals clofibraat, kunnen biliare lithiase versterken, wat een tegenwerking is van ursodeoxycholzuur dat gebruikt wordt voor het oplossen van galstenen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen in de vruchtbare leeftijd

Vrouwen in de vruchtbare leeftijd mogen alleen worden behandeld als ze betrouwbare anticonceptie gebruiken: niet-hormonale of oestrogeenarme orale anticonceptie wordt aanbevolen. Bij patiënten die Ursodeoxycholzuur PI harde capsules gebruiken voor het oplossen van galstenen, moet echter effectieve niet-hormonale anticonceptie worden gebruikt, omdat hormonale orale anticonceptiemiddelen biliare lithiase kunnen verergeren (zie rubriek 4.4).

De mogelijkheid van een zwangerschap moet worden uitgesloten voordat de behandeling wordt gestart.

Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van ursodeoxycholzuur bij zwangere vrouwen. Dierstudies hebben reproductietoxiciteit tijdens de vroege fase van de dracht aangetoond (zie

rubriek 5.3). Daarom mogen Ursodeoxycholzuur PI harde capsules niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt, tenzij dit duidelijk noodzakelijk is.

Vrouwen die zwanger kunnen worden mogen alleen met UDCA worden behandeld als ze betrouwbare anticonceptie gebruiken: non-hormonale anticonceptie of orale anticonceptie met lage doses oestrogenen wordt aanbevolen.

Patiënten die UDCA gebruiken om galstenen op te lossen dienen echter effectieve non-hormonale anticonceptie te gebruiken, aangezien hormonale orale anticonceptiemiddelen biliaire lithiasis kunnen verergeren.

Voor aanvang van de behandeling moet elke mogelijkheid van zwangerschap worden uitgesloten.

Borstvoeding

Volgens de weinige gedocumenteerde gevallen bij vrouwen die borstvoeding gaven, zijn de melkconcentraties van ursodeoxycholzuur zeer laag en zijn er waarschijnlijk geen bijwerkingen te verwachten bij zuigelingen die borstvoeding krijgen. De behoefte van de moeder aan behandeling met ursodeoxycholzuur en het voordeel voor de borstvoeding moeten worden afgewogen tegen het mogelijke risico voor de zuigeling.

Vruchtbaarheid

Dierstudies hebben geen invloed van ursodeoxycholzuur op de vruchtbaarheid aangetoond (zie rubriek 5.3). Gegevens over vruchtbaarheidseffecten na behandeling met ursodeoxycholzuur bij mensen zijn niet beschikbaar.

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

Ursodeoxycholzuur PI harde capsules hebben geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

De evaluatie van bijwerkingen is gebaseerd op de volgende frequentiegegevens:

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)

Maagdarmstelselaandoeningen

Vaak: pasteuze ontlasting of diarree.

Zeer zelden: ernstige pijn in de rechter bovenbuik opgetreden tijdens de behandeling van PBC.

Niet bekend: misselijkheid, braken

Lever- en galaandoeningen

Zeer zelden: verkalking van galstenen; decompensatie van levercirrose (tijdens de behandeling van gevorderde stadia van PBC), die gedeeltelijk herstelde na staken van de behandeling.

Huid- en onderhuidaandoeningen

Zeer zelden: urticaria.

Niet bekend: pruritus

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

Diarree kan voorkomen bij overdosering. In het algemeen zijn andere symptomen van overdosering onwaarschijnlijk omdat de absorptie van ursodeoxycholzuur afneemt met toenemende dosis en er daarom meer wordt uitgescheiden met de feces.

Wanneer diarree optreedt, moet de dosis worden verlaagd en bij aanhoudende diarree moet de behandeling worden gestaakt.

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

Er zijn geen gegevens die wijzen op nadelige bijwerkingen van ursodeoxycholzuur bij overdosering.

Aanvullende informatie over speciale populaties:

Langdurige behandeling met hoge doses ursodeoxycholzuur (28-30 mg/kg/dag) bij patiënten met primaire scleroserende cholangitis (off-label gebruik) werd in verband gebracht met hogere percentages ernstige bijwerkingen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Galtherapie - galzuurpreparaten, ATC-code: A05AA02

Werkingsmechanisme

Galzuren behoren tot de hoofdbestanddelen van gal en spelen een rol bij het stimuleren van de galproductie. Galzuren zijn ook belangrijk om cholesterol in de gal vloeibaar te houden. Bij gezonde mensen is de verhouding tussen de concentratie cholesterol en galzuur zodanig dat cholesterol het grootste deel van de dag vloeibaar blijft.

Er kunnen dus geen galstenen worden gevormd (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 verloop van tijd leiden tot een neerslag van cholesterolkristallen en de vorming van galstenen. Het ursodeoxycholzuur kan lithogene gal omzetten in niet-lithogene gal en geleidelijk de cholesterolgalstenen oplossen.

Farmacodynamische effecten

Onderzoeken naar het effect van ursodeoxycholzuur op cholestase bij patiënten met verstoorde galwegen en op klinische verschijnselen bij patiënten met primaire biliare cholangitis en cystische fibrose hebben aangetoond dat cholestatische gebeurtenissen in het bloed (gemeten door de verhoogde waarde van alkalische fosfatase (ALP), gamma-GT en bilirubine) en jeuk snel afnamen, terwijl ook vermoeidheid afnam bij de meeste patiënten.

Pediatrie patiënten

Cystische fibrose

Uit klinische rapporten blijkt dat er voor de behandeling met ursodeoxycholzuur bij pediatrie patiënten die lijden aan cystische fibrose-geassocieerde hepatobiliaire aandoeningen (CFAHD) langetermijnervaring tot 10 jaar beschikbaar is. Er zijn aanwijzingen dat behandeling met ursodeoxycholzuur de proliferatie van de galwegen kan verminderen, de progressie van histologische schade kan stoppen en zelfs hepatobiliaire veranderingen kan omkeren als het in een vroeg stadium van CFAHD wordt gegeven. De behandeling met ursodeoxycholzuur moet worden gestart zodra de diagnose CFAHD is gesteld om de effectiviteit van de behandeling te optimaliseren.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

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

Distributie

Na resorptie wordt ursodeoxycholzuur geabsorbeerd 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 kleine hoeveelheid ursodeoxycholzuur wordt gevonden in de systemische circulatie en dit wordt via de nieren uitgescheiden.

Na herhaalde dosering bereikt de ursodeoxycholzuurconcentratie in de gal een steady state na ongeveer 3 weken: de totale concentratie ursodeoxycholzuur is echter nooit hoger dan ongeveer 60% van de totale galzuurconcentratie, zelfs niet bij hoge doses.

Biotransformatie

Met uitzondering van conjugatie wordt ursodeoxycholzuur niet gemetaboliseerd. Een klein deel van oraal toegediend ursodeoxycholzuur ondergaat echter bacteriële omzetting in 7-keto-lithocholzuur en lithocholzuur na elke enterohepatische circulatie, terwijl ook bacteriële deconjugatie in het duodenum plaatsvindt.

Lithocholzuur kan cholestatische leverschade veroorzaken wanneer de lever niet in staat is om lithocholzuur te sulfateren. Hoewel bij sommige patiënten een verminderde capaciteit om lithocholzuur in de lever te sulfateren is gevonden, zijn er momenteel geen klinische aanwijzingen dat cholestatische leverschade geassocieerd kan worden met de behandeling van ursodeoxycholzuur.

Eliminatie

Ursodeoxycholzuur, 7-keto-lithocholzuur en lithocholzuur zijn relatief slecht oplosbaar in water, zodat een groot deel via de gal in de feces wordt uitgescheiden. Geresorbeerd ursodeoxycholzuur wordt opnieuw geconjugeerd door de lever; 80% van het lithocholzuur dat in het duodenum wordt gevormd, wordt uitgescheiden in de feces, maar de resterende 20% wordt na resorptie door de lever gesulfateerd tot onoplosbare lithocholylconjugaten, die worden uitgescheiden via de gal en de feces. Geresorbeerd 7-keto-lithocholzuur wordt in de lever gereduceerd tot chenodeoxycholzuur.

Na staken van de ursodeoxycholzuurtherapie daalt de concentratie ursodeoxycholzuur in de gal snel tot 5 tot 10% van de "steady state"-concentratie na 1 week.

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

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

De hepatotoxische effecten die bij apen werden waargenomen bij hoge doses ursodeoxycholzuur waren hoogstwaarschijnlijk te wijten aan de metaboliet lithocholzuur, die bij apen, in tegenstelling tot bij mensen, niet wordt ontgift (zie rubriek 5.2). Klinische ervaring met de therapeutische indicaties geeft aan dat de hepatotoxische effecten niet relevant zijn bij mensen.

Voortplantingsonderzoek bij dieren heeft embryonale effecten van ursodeoxycholzuur bij konijnen (vanaf een dosis van 100 mg/kg) en teratogene effecten bij ratten bij een dosis van 2000 mg/kg aangetoond. De vruchtbaarheid en de peri- en postnatale ontwikkeling van de nakomelingen worden niet beïnvloed bij ratten.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Ursodeoxycholzuur PI 250 mg harde capsules:

Maïszetmeel

Watervrij colloïdaal silica (E 551)

Magnesiumstearaat (E 470b)

Gelatine (E 441)
Titaandioxide (E171)
Geel ijzeroxide (E172)

Ursodeoxycholzuur PI 500 mg harde capsules:

Maiszetmeel
Watervrij colloïdaal silica (E 551)
Magnesiumstearaat (E 470b)
Gelatine (E 441)
Titaandioxide (E171)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

6.3 Houdbaarheid

5 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Ursodeoxycholzuur PI 250 mg harde capsules:

Ursodeoxycholzuur capsules zijn verpakt in PVC/Aluminium blisterverpakkingen.

Ursodeoxycholzuur PI harde capsules zijn verkrijgbaar in verpakkingen van 20, 30, 50, 60 of 100 capsules. Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgroottes in de handel worden gebracht.

Ursodeoxycholzuur PI 500 mg harde capsules:

Ursodeoxycholzuur capsules zijn verpakt in PVC/Aluminium blisterverpakkingen.

Ursodeoxycholzuur PI harde capsules zijn verkrijgbaar in verpakkingen van 20, 30, 50, 60 of 100 capsules. Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgroottes in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

Pharmaceutical Innovation Services Sl
C. de Luis Martinez Feduchi 32
28055 Madrid
Spanje

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

Ursodeoxycholzuur PI 250 mg harde capsules RVG 130430
Ursodeoxycholzuur PI 500 mg harde capsules RVG 130434

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 3 juli 2024

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubrieken 4.2, 4.5, 4.6, 4.8, 5.1 : 17 Oktober 2025.