1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ursofalk 500 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén Ursofalk 500 mg filmomhulde tablet bevat 500 mg ursodeoxycholzuur als werkzame stof.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tabletten

Uiterlijk: witte, ovale, biconvexe filmomhulde tabletten met een breukstreep op beide zijden

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Voor de oplossing van cholesterolgalstenen in de galblaas voor patiënten bij wie chirurgische behandeling niet geïndiceerd is. De galstenen mogen niet te zien zijn als schaduwen op radiografieën en de diameter mag niet groter zijn dan 15 mm. De galblaas moet functioneren ondanks de galste(e)n(en).

Voor de behandeling van primaire biliaire cholangitis (PBC), op voorwaarde dat er geen gedecompenseerde levercirrose is.

Pediatrische patiënten
Hepatobiliaire stoornis geassocieerd met mucoviscidose bij kinderen van 6 tot 18 jaar.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Er zijn geen leeftijdsbeperkingen op het gebruik van Ursofalk 500 mg filmomhulde tabletten. Voor patiënten die minder wegen dan 47 kg of patiënten die Ursofalk 500 mg filmomhulde tabletten niet kunnen slikken, zijn er Ursofalk capsules beschikbaar.

De volgende dagelijkse dosis is aanbevolen voor de verschillende indicaties:

Voor de oplossing van cholesterolgalstenen

Ongeveer 10 mg ursodeoxycholzuur per kg lichaamsgewicht, equivalent aan:

47-60 kg 1 filmomhulde tablet
61-80 kg 1½ filmomhulde tablet
81-100 kg 2 filmomhulde tabletten
meer dan 100 kg 2½ filmomhulde tablet

De filmomhulde tabletten moeten 's avonds voor het slapengaan zonder kauwen doorgeslikt worden met wat vloeistof.

De filmomhulde tabletten moeten regelmatig ingenomen worden.

Over het algemeen duurt het 6-24 maanden om de galstenen op te lossen. Als de galstenen na 12 maanden niet gekrompen zijn, moet de therapie niet voortgezet worden.
Het succes van de behandeling moet om de 6 maanden gecontroleerd worden door echografie of radiografie. Bij de vervolgonderzoeken moet er gecontroleerd worden op calcificatie van de stenen. Als dit zich voordoet, moet de behandeling stopgezet worden.
Na de radiologische oplossing van de galstenen, dient de behandeling nog gedurende 3 tot 4 maand te worden aangehouden.

Voor de behandeling van primaire biliaire cholangitis (PBC)

Stadium I-III

De dagdosis hangt af van het lichaamsgewicht en varieert van 1½ tot 3½ filmomhulde tablet (14 ± 2 mg ursodeoxycholzuur per kg lichaamsgewicht). Tijdens de eerste 3 maanden van de behandeling moet Ursofalk 500 mg filmomhulde tabletten in verschillende doses over de dag verdeeld worden. Als de leverwaarden verbeteren, kan de dagdosis eenmaal daags 's avonds ingenomen worden.

Lichaamsgewicht (kg)	Dagdosis (mg/kg LG)	Filmomhulde tabletten			
		eerste 3 maanden			daarna
		's morgens	's middags	's avonds	's avonds (1 x daags)
47 – 62	12 – 16	½	½	½	1½
63 – 78	13 – 16	½	½	1	2
79 – 93	13 – 16	½	1	1	2½
94 – 109	14 - 16	1	1	1	3
Meer dan 110		1	1	1½	3½

Stadium IV

In combinatie met een verhoogd serumbilirubinegehalte (> 0,4 mg/dL; 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 1½ tabletten Ursofalk).
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 primaire biliaire cholangitis (stadium IV) zonder verhoogd serum bilirubinegehalte is het toegestaan direct de normale aanvangsdosering (zie dosering stadia I - III) te geven.

De filmomhulde tabletten moeten zonder kauwen doorgeslikt worden met een glas water tijdens de maaltijden of met een kleine snack bij het slapengaan. De tabletten moeten regelmatig worden ingenomen.

Het gebruik van Ursofalk 500 mg filmomhulde tabletten mag bij primaire biliaire cholangitis voor onbepaalde tijd voortgezet worden.

Bij patiënten met primaire biliaire cholangitis kunnen de klinische symptomen in zeldzame gevallen verergeren in het begin van de behandeling, bv. de jeuk kan toenemen. Als dit zou gebeuren, moet de therapie eerst voortgezet worden met een halve Ursofalk 500 mg filmomhulde tablet of één

Ursofalk capsule (met 250 mg ursodeoxycholzuur) per dag, en de dosering moet geleidelijk verhoogd worden (verhoging van de dagdosis iedere week met een halve filmomhulde tablet of één Ursofalk capsule) tot de geïndiceerde dosis in het behandelingsschema opnieuw bereikt is.

Pediatrische patiënten
Kinderen met mucoviscidose van 6 tot 18 jaar:
20 mg/kg/dag verdeeld over 2-3 doses, zo nodig verder te verhogen tot 30 mg/kg/dag.

Lichaamsgewicht (kg)	**Dagelijkse dosis (mg/kg lichaamsgewicht)**	**Ursofalk 500 mg 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	1 ½
80-89	22-25	1	1 ½	1 ½
90-99	23-25	1 ½	1 ½	1 ½
100-109	23-25	1 ½	1 ½	2
>110		1 ½	2	2

4.3 Contra-indicaties

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

- acute ontstekingen van de galblaas of de galwegen
- occlusie van de galwegen (occlusie van de ductus choledochus of ductus cysticus)
- veelvuldige galkolieken
- radiopake verkalkte galstenen
- verminderde contractiliteit van de galblaas
- overgevoeligheid voor galzuren of voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen

Pediatrische patiënten

- Gefaalde porto-enterostomie of zonder herstel van een goede galstroom bij kinderen met galgangatresie.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Ursofalk 500 mg filmomhulde tabletten moet worden gebruikt onder medisch toezicht.

Tijdens de eerste 3 maanden van de behandeling moeten de leverfunctieparameters ASAT, ALAT en γ-GT om de 4 weken door de arts worden opgevolgd, daarna om de 3 maanden. Deze controle maakt het mogelijk om te bepalen of patiënten die worden behandeld voor primaire biliaire cholangitis wel of niet reageren op de behandeling, en ook om een eventuele achteruitgang van de leverfunctie vroeg op te sporen, vooral bij patiënten met gevorderde primaire biliaire cholangitis.

Bij gebruik voor de oplossing van cholesterolgalstenen:
Om de therapeutische vooruitgang te evalueren en om mogelijke calcificatie van de galstenen tijdig op te sporen, afhankelijk van de grootte van de stenen, moet de galblaas 6-10 maanden na het begin van behandeling visueel onderzocht worden (orale cholecystografie) met beelden die een overzicht en occlusie weergeven in staande en liggende houding (echografische controle).

Als de galblaas niet te zien is op de radiografische beelden, of bij calcificatie van de galstenen, verstoorde contractiliteit van de galblaas of vaak optredende aanvallen van biliaire koliek, mag Ursofalk 500 mg filmomhulde tabletten niet gebruikt worden.

Oestrogene hormonen (gebruikt in orale contraceptiva en hormonale substitutietherapie) kunnen biliaire lithiasis bevorderen. Niet-hormonale of orale behandelingen met een lage dosis oestrogeen of zonder oestrogeen worden aanbevolen (zie rubrieken 4.5 en 4.6).

Bij gebruik voor de behandeling van gevorderde primaire biliaire cholangitis:
In zeer zeldzame gevallen is decompensatie van levercirrose waargenomen, die na het staken van de behandeling gedeeltelijk verdween.

Bij patiënten met PBC kunnen de klinische symptomen in het begin van de behandeling in zeldzame gevallen verergeren, de jeuk kan bijvoorbeeld verergeren. In dit geval moet de dosering van Ursofalk 500 mg filmomhulde tabletten worden verlaagd naar een halve tablet Ursofalk 500 mg filmomhulde tabletten of één capsule Ursofalk 250 mg per dag en daarna geleidelijk weer verhoogd zoals beschreven in rubriek 4.2.

Als er diarree optreedt, moet de dosis worden verlaagd en in gevallen van aanhoudende diarree moet de behandeling worden gestaakt.

Bij patiënten met primaire scleroserende cholangitis (niet geïndiceerd gebruik), was langdurig gebruik van Ursofalk capsules aan een hoge dosis (28-30 mg/kg/dag) geassocieerd met hogere incidentie van ernstige bijwerkingen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Ursofalk 500 mg filmomhulde tabletten mag niet samen toegediend worden met colestyramine, cholestipol of antacida die aluminiumhydroxide en/of smectiet (aluminiumoxide) bevatten, omdat deze bereidingen in de darm aan ursodeoxycholzuur binden en daardoor de absorptie en werkzaamheid remmen. Als een bereiding met één van deze stoffen gebruikt moet worden, dan moet deze ten minste 2 uur vóór of na Ursofalk 500 mg filmomhulde tabletten worden ingenomen.

Ursofalk 500 mg filmomhulde tabletten kan een effect op de absorptie van ciclosporine uit de darm hebben. Bij patiënten die behandeld worden met ciclosporine, moeten de bloedconcentraties van dit middel dus gecontroleerd worden door de arts en de ciclosporinedosis moet zo nodig aangepast worden.

In geïsoleerde gevallen kan Ursofalk 500 mg filmomhulde tabletten de absorptie van ciprofloxacine verzwakken.

In een klinisch onderzoek bij gezonde vrijwilligers leidde gelijktijdig gebruik van UDCA (500 mg/dag) en rosuvastatine (20 mg/dag) tot een iets verhoogde plasmaconcentratie van rosuvastatine. De klinische betekenis van deze interactie, ook met betrekking tot andere statines, is niet bekend.

Er is aangetoond dat ursodeoxycholzuur bij gezonde vrijwilligers de piekplasmaconcentratie (C_{max}) van de calciumantagonist nitrendipine verlaagt en de oppervlakte onder de kromme (AUC) ervan verkleint. Nauwlettende opvolging van het gevolg van gelijktijdig gebruik van nitrendipine en ursodeoxycholzuur wordt aanbevolen. Het kan nodig zijn om de dosis nitrendipine te verhogen.
Er is ook een interactie met dapson (verzwakt therapeutisch effect) gemeld. Deze waarnemingen, samen met de *in vitro* bevindingen wijzen erop dat ursodeoxycholzuur cytochroom P450 3A-enzymen kan induceren. Inductie is echter niet waargenomen in een degelijk opgezet onderzoek naar interacties met budesonide, dat een bekend substraat van cytochroom P450 3A is.

Oestrogene hormonen (gebruikt in orale contraceptiva en hormonale substitutietherapie) en bloedcholesterolverlagende middelen zoals clofibraat verhogen de cholesteroluitscheiding door de lever en kunnen daarom biliaire lithiasis bevorderen. Dit effect is tegengesteld aan dat van ursodeoxycholzuur, dat wordt gebruikt om galstenen op te lossen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vruchtbaarheid
In onderzoek bij dieren is geen invloed van ursodeoxycholzuur op de vruchtbaarheid aangetoond (zie rubriek 5.3). Gegevens over de effecten op de vruchtbaarheid bij de mens na behandeling met ursodeoxycholzuur zijn niet beschikbaar.

Zwangerschap
Er zijn geen of slechts weinig gegevens over het gebruik van ursodeoxycholzuur bij zwangere vrouwen. Uit onderzoeken bij dieren is reproductietoxiciteit gebleken in de vroege fase van de zwangerschapsperiode (zie rubriek 5.3). Ursofalk 500 mg filmomhulde tabletten mag niet worden gebruikt tijdens de zwangerschap, tenzij er een duidelijke noodzaak is. Vrouwen die kinderen kunnen krijgen, mogen alleen worden behandeld als ze betrouwbare anticonceptie gebruiken (zie rubrieken 4.4 en 4.5). Voordat met de behandeling wordt begonnen, moet de mogelijkheid van een zwangerschap uitgesloten zijn.

Borstvoeding
Volgens enkele gedocumenteerde gevallen van vrouwen die borstvoeding gaven, is de concentratie van ursodeoxycholzuur in de melk zeer laag en zijn er waarschijnlijk geen bijwerkingen te verwachten bij kinderen die borstvoeding krijgen.

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

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

4.8 Bijwerkingen

Bijwerkingen die zijn waargenomen in klinische onderzoeken en tijdens de behandeling met Ursofalk 500 mg filmomhulde tabletten zijn vermeld in de tabel hieronder per MedDRA-systeem/orgaanklasse en frequentie. De frequenties zijn als volgt gedefinieerd:
zeer vaak (≥ 1/10), vaak (≥ 1/100, < 1/10), soms (≥ 1/1.000, < 1/100), zelden (≥ 1/10.000, < 1/1.000), zeer zelden (< 1/10.000) of niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

MedDRA-systeem/ orgaanklasse	**Vaak**	**Zeer zelden**	**Niet bekend**
Maagdarmstelsel-aandoeningen	kleverige stoelgang of diarree	ernstige pijn in de rechter bovenbuik tijdens behandeling van een PBC	misselijkheid, braken
Lever- en galaandoeningen		calcificatie van galstenen, decompensatie van levercirrose[1]	
Huid- en onderhuid-aandoeningen		netelroos	pruritus

[1] Waargenomen tijdens de behandeling van de gevorderde stadia van primaire biliaire cholangitis; verdween gedeeltelijk na stopzetting 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:

Voor België	Voor Luxemburg
Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten www.fagg.be Afdeling Vigilantie: Website: www.eenbijwerkingmelden.be e-mail: adr@fagg-afmps.be	Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Overdosering

Diarree kan optreden in gevallen van overdosering. Over het algemeen zijn andere symptomen van overdosering niet waarschijnlijk omdat de absorptie van ursodeoxycholzuur vermindert met hogere doses en daarom meer wordt uitgescheiden met de feces.

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie/ATC-code

ATC-code: A05AA02

Kleine hoeveelheden ursodeoxycholzuur worden teruggevonden in de menselijke gal.

Na orale toediening vermindert het de cholesterolverzadiging van de gal door de absorptie van cholesterol in de darm te remmen en de cholesteroluitscheiding in de gal te verminderen. Verondersteld wordt dat de cholesterolgalstenen geleidelijk oplossen door dispersie van cholesterol en de vorming van vloeibare kristallen.

Volgens de huidige kennis zou het effect van ursodeoxycholzuur in lever- en cholestatische aandoeningen te wijten zijn aan een relatieve uitwisseling van lipofiele, detergentachtige, toxische galzuren tegen hydrofiel, cytoprotectief, niet toxisch ursodeoxycholzuur, voor een verbetering in het secretoire vermogen van de hepatocyten, en voor immuunregelende processen.

Pediatrische patiënten
Mucoviscidose
Uit klinische meldingen is langdurige ervaring tot 10 jaar en langer beschikbaar voor behandeling met ursodeoxycholzuur bij pediatrische patiënten met lever- en galaandoeningen als gevolg van mucoviscidose. Er zijn aanwijzingen dat behandeling met ursodeoxycholzuur de galbuisproliferatie kan verminderen, het beloop van histologische schade kan remmen en zelfs hepatobiliaire veranderingen kan omkeren als het in een vroeg stadium van de lever- en galaantasting wordt toegediend. De behandeling met ursodeoxycholzuur moet zo snel mogelijk worden opgestart zodra de diagnose van lever- en galaantasting is gesteld om de werkzaamheid van de behandeling te optimaliseren.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Oraal toegediend ursodeoxycholzuur wordt snel geabsorbeerd in het jejunum en bovenste ileum door passief transport en in het terminale ileum door actief transport. De absorptie bedraagt over het algemeen 60-80%. Na absorptie ondergaat het galzuur een bijna volledige leverconjugatie met de aminozuren glycine en taurine en dan wordt het uitgescheiden met de gal. Tot 60% wordt bij de eerste passage door de lever geklaard.

Afhankelijk van de dagdosis en onderliggende stoornis of aandoening van de lever, stapelt het hydrofielere ursodeoxycholzuur zich op in de gal. Tegelijkertijd wordt er een relatieve vermindering waargenomen in de andere, lipofielere galzuren.

Onder invloed van darmbacteriën is er een gedeeltelijke afbraak tot 7-keto-lithocholzuur en lithocholzuur. Lithocholzuur is hepatotoxisch en veroorzaakt leverparenchymschade bij een aantal diersoorten. Bij mensen wordt slechts een zeer kleine hoeveelheid geabsorbeerd, die in de lever gesulfateerd en dus gedetoxificeerd wordt, voordat het wordt uitgescheiden in de gal en ten slotte in de feces.

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

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

a) Acute toxiciteit

Onderzoek naar de acute toxiciteit bij dieren heeft geen enkele toxische schade aangetoond.

b) Chronische toxiciteit

Subchronisch toxiciteitsonderzoek bij apen heeft hepatotoxische effecten aangetoond in de groepen die hoge doses kregen, waaronder functionele veranderingen (bv. leverenzymveranderingen) en morfologische veranderingen zoals galbuisproliferatie, portale inflammatoire foci en hepatocellulaire necrose. Deze toxische effecten zijn zeer waarschijnlijk toe te schrijven aan lithocholzuur, een metaboliet van ursodeoxycholzuur, dat bij apen – in tegenstelling tot bij mensen – niet gedetoxificeerd wordt. De klinische ervaring bevestigt dat de beschreven hepatotoxische effecten blijkbaar niet relevant zijn voor mensen.

c) Carcinogeen en mutageen vermogen

Langetermijnonderzoeken bij muizen en ratten hebben geen aanwijzingen opgeleverd dat ursodeoxycholzuur carcinogeen zou kunnen zijn.

In vitro en *in vivo* genetische toxicologische testen met ursodeoxycholzuur waren negatief.

De testen met ursodeoxycholzuur hebben geen relevante aanwijzingen opgeleverd van een mutageen effect.

d) Reproductietoxiciteit

In onderzoek op ratten traden staartmisvormingen op na een dosis van 2000 mg per kg lichaamsgewicht. Bij konijnen werden er geen teratogene effecten waargenomen, hoewel er embryotoxische effecten waren (vanaf een dosis van 100 mg per kg lichaamsgewicht). Ursodeoxycholzuur had geen effect op de vruchtbaarheid bij ratten en ook niet op de peri- en postnatale ontwikkeling van de nakomelingen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Magnesiumstearaat (Ph. Eur.)
Polysorbaat 80
Povidone K25
Microkristallijne cellulose
Colloïdaal silica, anhydrisch
Crospovidone (type A)
Talk
Hypromellose
Macrogol 6000

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Geen bekend tot op heden.

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

Transparante, kleurloze PVC/PVDC film, met een thermische lakverzegeling op aluminiumfolie

Verpakkingsgrootten:
Originele verpakkingen met 50 en 100 filmomhulde tabletten
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 B.V.
Van Deventerlaan 31
3528 AG Utrecht
Nederland

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

BE446444
LU: 2018060218

- 0858781: 1*50 comprimés
- 0858794: 1*100 comprimés

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: Januari 2014
Datum van laatste hernieuwing: 23 Oktober 2019

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

03/2024

Goedkeuringsdatum: 11/2024