Ursofalk

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ursofalk 250 mg harde capsules

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Het werkzame bestanddeel is ursodeoxycholzuur.
Elke harde capsule bevat 250 mg ursodeoxycholzuur.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Witte, opake, harde capsules.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

- Medicamenteuze oplossing van cholesterol-galstenen 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).
- 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 is geen leeftijdsbeperking voor het gebruik van Ursofalk harde capsules.

Dosering

- Oplossing van cholesterol-galstenen:

De gebruikelijke dosering is ongeveer 10 mg ursodeoxycholzuur per kg lichaamsgewicht per dag, als volgt:
47-60 kg: 2 harde capsules
61-80 kg: 3 harde capsules
81-100 kg: 4 harde capsules
Boven 100 kg: 5 harde capsules

De capsules moeten in hun geheel genomen worden met wat vloeistof 's avonds voor het slapengaan De capsules moeten regelmatig genomen 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 PBC:

Stadium I-III

De dagelijkse dosering hangt af van het lichaamsgewicht en varieert van 3 tot 7 harde capsules (14 ± 2 mg ursodeoxycholzuur per kg lichaamsgewicht).

Tijdens de eerste 3 maanden van de behandeling, moeten de Ursofalk capsules verdeeld over de dag worden ingenomen. Bij verbetering van de leverwaarden mag de dagelijkse dosis 1 keer per dag 's avonds worden ingenomen.

Lichaamsgewicht (kg)	Dagelijkse dosis (mg/kg lichaamsgewicht)	Capsules			
		Eerste 3 maanden			Nadien
		's morgens	's middags	's avonds	's avonds (1 x per dag)
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
Meer dan 110		2	2	3	7

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 2 tot 3 capsules 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 harde capsule in haar geheel met een glas water tijdens de maaltijden inslikken of met een kleine snack bij het slapengaan. De capsules moeten regelmatig worden ingenomen.

Het gebruik van Ursofalk capsules bij PBC mag onbeperkt worden voortgezet.
Bij patiënten met PBC, kunnen de klinische symptomen in zeldzame gevallen verergeren bij het begin van de behandeling, bijvoorbeeld jeuk kan toenemen. Als dit optreedt, moet de behandeling worden voortgezet met 1 harde capsule Ursofalk per dag en de behandeling moet geleidelijk aan toenemen (wekelijkse toename van de dagelijkse dosis met 1 harde capsule) totdat de voorgeschreven dosis in het respectievelijke doseringsschema 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 250 mg harde capsules		
		's morgens	's middags	's avonds
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

4.3 Contra-indicaties

Ursofalk mag niet worden gebruikt bij patiënten met:

- Acute ontstekingen aan 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 dient onder medisch toezicht te worden gebruikt.

Tijdens de eerste drie maanden van de behandeling dienen elke 4 weken de leverfunctiewaarden AST (SGOT), ALT (SGPT) en 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).

Als 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.

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 PBC:
In zeer zeldzame gevallen is decompensatie van levercirrose waargenomen, die gedeeltelijk verdween na het staken van de behandeling.

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 250 mg capsules worden verlaagd naar 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 dient niet gelijktijdig 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 dergelijke geneesmiddel nodig is moet het tenminste 2 uur vóór of ná Ursofalk worden ingenomen.

Ursofalk kan een effect op de absorptie van ciclosporine uit de darm hebben. 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 klinisch onderzoek bij gezonde vrijwilligers leidde gelijktijdig gebruik van ursodeoxycholzuur (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. 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 degelijk opgezet onderzoek naar interacties met budesonide, dat een bekend substraat van cytochroom P450 3A is.

Oestrogenen (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 het gebruik van ursodeoxycholzuur voor het oplossen van galstenen.

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 onderzoek bij dieren is reproductietoxiciteit gebleken tijdens de vroege gestatiefase (zie rubriek 5.3). Daarom mag Ursofalk niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt tenzij er een duidelijke noodzaak is. Vrouwen die zwanger kunnen worden mogen alleen met ursodeoxycholzuur worden behandeld als zij betrouwbare anticonceptie gebruiken (zie rubrieken 4.4 en 4.5).
Voordat met de behandeling wordt begonnen moet een mogelijke zwangerschap worden uitgesloten.

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 250 mg capsules 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		verkalking 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

In geval van overdosering kan diarree optreden. Over 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 elektrolytenbalans.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: galzuren
ATC-code: A05AA02

Kleine hoeveelheden ursodeoxycholzuur worden teruggevonden in de menselijke gal.

Na orale toediening vermindert ursodeoxycholzuur 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) carcinogenese en genotoxiciteit
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) reproductieve toxiciteit
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

Inhoud van de harde capsule: maïszetmeel, colloïdaal siliciumdioxide, magnesiumstearaat.
De harde capsule zelf: gelatine, natriumlaurylsulfaat, titaandioxide (E171), gezuiverd water.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Geen enkel gekend tot op heden.

6.3 Houdbaarheid

5 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren bij kamertemperatuur (15-25°C) en buiten de invloed van licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Blisterverpakking – Aluminium / PVC kleurloos en doorschijnend
Dozen met 50 en 100 harde capsules

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(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BE116873
LU: 2010080857

- 0123823: 1*50 gélules
- 0293076: 1*100 gélules

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 03 april 1981
Datum van laatste hernieuwing: 20/06/2008

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

03/2024

Goedkeuringsdatum: 11/2024