

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ursodeoxycholzuur Strides 250mg harde capsules

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke harde gelatinecapsule bevat ursodeoxycholzuur 250 mg.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Capsule, hard.

Witte harde gelatinecapsules (maat '0') die een wit tot gebroken-wit poeder bevatten.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

- Behandeling van primaire biliaire cirrose (PBC) bij patiënten zonder gedecompenseerde cirrose.
- Oplossing van radiolucente cholesterol galstenen die niet groter zijn dan 15 mm in doorsnede bij patiënten met een functionerende galblaas en voor wie een operatie niet geïndiceerd is.
- Pediatrische patiënten: Behandeling van hepatobiliaire aandoeningen ten gevolge van cystische fibrose bij kinderen vanaf 6 jaar tot minder dan 18 jaar

4.2 Dosering en wijze van toediening

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

De volgende dagelijkse dosis wordt aanbevolen voor de verschillende indicaties:

Voor behandeling van primaire biliaire cirrose (PBC):

Stadia I-III

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

Gedurende de eerste 3 maanden van de behandeling dienen Ursodeoxycholzuur Strides 250mg harde capsules 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.

Lichaamsgewicht (kg)	Dagelijkse dosis (mg/kg lichaamsgewicht)	Ursodeoxycholzuur Strides 250mg harde capsules			
		<u>Eerste 3 maanden</u>			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
Meer dan 110		2	2	3	7

Stadium IV:

In combinatie met een verhoogd serumbilirubinegehalte ($> 40 \mu\text{g/L}$; 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 Ursodeoxycholzuur Strides 250mg harde capsules).

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 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 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.

De capsules dienen heel te worden doorgeslikt met wat vloeistof. Men dient ervoor zorg te dragen dat de tabletten regelmatig worden ingenomen.

Oplossing van galstenen:

Volwassenen: Ong. 10mg ursodeoxycholzuur per kg lichaamsgewicht per dag overeenkomend met:

- tot 60 kg: 2 capsules
- 61-80 kg: 3 capsules
- 81-100 kg: 4 capsules
- boven 100 kg: 5 capsules

De capsules dienen 's avonds voor het slapen gaan heel te worden doorgeslikt met wat vloeistof. Men dient ervoor zorg te dragen dat de tabletten regelmatig worden ingenomen.

De duur van het oplossingsproces met ursodeoxycholzuur 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 bij wie 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 totale duur van de therapie. De onderbreking van de behandeling na oplossen van de galstenen kan gevolgd worden door een recidief.

Ouderen: Er is geen aanwijzing dat een verandering in de volwassen dosis noodzakelijk is, maar rekening moet worden gehouden met de relevante voorzorgsmaatregelen.

Pediatrische patiënten: Kinderen met cystische fibrose in de leeftijd van 6 jaar tot minder dan 18 jaar: 20 mg / kg / dag verdeeld over 2-3 doses, met een verdere verhoging tot 30 mg / kg / dag indien nodig

4.3 Contra-indicaties

Ursodeoxycholzuur Strides 250mg harde capsules mogen niet gebruikt worden bij patiënten met:

- Acute ontsteking van de galblaas of galwegen
- Occlusie van de galwegen (occlusie van de ductus choledochus of een ductus cysticus)
- Veelvuldige galkoliek
- Röntgenondoorschijnende verkalkte galstenen
- Verminderde contractiliteit van de galblaas
- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen

- **Pediatische patiënten:** Mislukte portoenterostomie of bij onvoldoende herstel van een goede galstroom bij kinderen met galgangatresie

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Ursodeoxycholzuur Strides 250mg harde capsules dient onder medisch toezicht te 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 biliare cirrose, maakt deze controle ook een vroege detectie mogelijk van potentiële verslechtering van de leverfunctie, met name bij patiënten met gevorderde primaire biliare cirrose.

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, moet ursodeoxycholzuur Strides 250mg harde capsules niet worden gebruikt.

Bij gebruik voor de behandeling van gevorderde primaire biliare cirrose:

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

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

Ursodeoxycholzuur Strides 250mg harde capsules dienen 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 Strides 250mg harde capsules worden ingenomen.

Ursodeoxycholzuur Strides 250mg harde capsules kunnen de absorptie van cyclosporine uit de darmen verhogen. Bij patiënten die met cyclosporine worden behandeld moet de bloedspiegel daarvan worden gecontroleerd en de cyclosporine-dosering zo nodig worden aangepast.

In geïsoleerde gevallen kan Ursodeoxycholzuur Strides 250mg harde capsules de absorptie van ciprofloxacine verminderen.

Er is aangetoond dat Ursodeoxycholzuur de piekplasmaconcentratie (C_{max}) en de AUC van de calciumantagonist nitrendipine vermindert.

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. Gecontroleerde studies hebben echter aangetoond dat ursodeoxycholzuur geen relevant inducerend effect heeft op cytochroom P450 3A enzymen.

Oestrogenen en bloedcholesterol verlagende middelen zoals clofibraat kunnen biliaire lithiasis doen toenemen; dit effect is tegengesteld aan het gebruik van ursodeoxycholzuur voor het oplossen van galstenen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Er zijn geen adequate gegevens over het gebruik van ursodeoxycholzuur tijdens de zwangerschap, met name in het eerste trimester. Uit dierstudies is een teratogeen effect gebleken tijdens de vroege gestatiefase (zie rubriek 5.3, reproductietoxiciteit). Daarom mag Ursodeoxycholzuur Strides 250mg harde capsules niet tijdens de zwangerschap gebruikt worden tenzij er een duidelijke noodzaak is. Vrouwen die zwanger kunnen worden mogen alleen met ursodeoxycholzuur worden behandeld als zij betrouwbare anticonceptie gebruiken: non-hormonale anticonceptie of orale anticonceptie met lage dosering oestrogenen wordt aanbevolen. Bij patiënten die Ursodeoxycholzuur Strides 250mg harde capsules 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.

Het is niet bekend of ursodeoxycholzuur uitgescheiden wordt in de moedermelk. Daarom moet Ursodeoxycholzuur Strides 250mg harde capsules niet gedurende de borstvoeding worden gebruikt. Indien een behandeling met Ursodeoxycholzuur Strides 250mg harde capsules noodzakelijk is, dient de zuigeling te worden gespeend.

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

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

4.8 Bijwerkingen

De beoordeling 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 / niet bekend ($<1/10.000$ /kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Maagdarmstelselaandoeningen

Vaak: in klinische onderzoeken kwamen meldingen van kleverige ontlasting of diarree voor

Zeer zelden: ernstige pijn in de rechter bovenbuik (tijdens de behandeling van primaire biliaire cirrose).

Frequentie niet bekend: braken.

Lever- en galaandoeningen:

Zeer zelden: verkalking van galstenen, tijdens de behandeling van gevorderde stadia van primaire biliaire cirrose is in zeer zeldzame gevallen decompensatie van levercirrose waargenomen, die gedeeltelijk afnam na het staken van de behandeling.

Frequentie niet bekend: stijging van de serologische spiegels van alkalische fosfatase, γ -GT en bilirubine (bij patiënten met gevorderd stadium van PBC).

Huid- en onderhuidaandoeningen:

Zeer zelden: urticaria.

Niet bekend: exacerbatie van pruritus (na aanvang van toediening van ursodeoxycholzuur bij patiënten met cirrose).

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 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.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

ATC Code: A05AA02, Galzuurpreparaten

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 galblaas 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 ursodeoxycholzuur kan lithogene gal in niet-lithogene gal omzetten en geleidelijk ook de cholesterolgalstenen tot oplossing brengen.

Onderzoeken naar het effect van ursodeoxycholzuur op de cholestase bij patiënten met gestoorde galafvoer 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), γ -GT en bilirubine) en de jeuk snel afnamen, terwijl ook bij de meeste patiënten de moeheid verminderde.

Pediatrische patiënten

Cystic fibrosis

Uit klinische rapporten is langdurige ervaring tot 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 komt van nature voor in het lichaam. Na orale toediening wordt het snel en volledig geabsorbeerd. Het wordt voor 96-98% aan plasma-eiwit gebonden en efficiënt geëxtraheerd door de lever en uitgescheiden in de gal als glycine en taurineconjugaten. In de darmen worden sommige van de conjugatengedeconjugerd en geresorbeerd. De conjugaten kunnen ook worden gedehydroxyleerd tot lithocholisch zuur, een gedeelte waarvan geabsorbeerd wordt, gesulfueerd door de lever en uitgescheiden via de galwegen.

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

In doses van 3,2 maal de maximaal aanbevolen humane dosis op basis van het lichaamsoppervlak, produceerde ursodeoxycholzuur een verhoogde incidentie van feochromocytoom van de bijnierschors in vrouwelijke ratten in een levensloop (2,5 jaar) studie). Tweejarige studies in de muis en rat onthulden geen bewijs voor carcinogeen potentieel. Een tumorbevorderend effect van het metabooliet lithocholzuur werd waargenomen na medetoediening met een carcinogeen middel. De klinische relevantie van deze bevindingen is onbekend.

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 misvormingen aan de staart voor bij een dosering van 2000 mg ursodeoxycholzuur per kg lichaamsgewicht. In 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 capsule:

Povidon (Kollidon K-30) (E1201)

Natriumlaurylsulfaat (E487)

Maiszetmeel

Magnesiumstearaat (E572)

Capsulehuls:

Gelatine (E441)

Titaniumdioxide (E 171)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

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

Kleurloze PVC film met aluminium blisterfolie verpakt in kartonnen dozen.

Capsules zijn verkrijgbaar in verpakkingen van 20, 28, 30, 50, 56, 60, 100 en 120 capsules.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten voor verwijdering.

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

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

Strides Arcolab International Ltd.,
Unit 4, Metro Centre, Tolpits Lane, Watford,
Hertfordshire WD 189SS
United Kingdom

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

RVG 111238

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 10 januari 2014

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.1, 4.2, 4.3 en 5.1: 29 oktober 2014