

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU PRODUIT

Ursosan 250 mg gélules

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque gélule contient 250 mg d'acide ursodésoxycholique (UDCA) comme substance active.
Pour la liste complète des excipients, voir la rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule

Des gélules gélatine blanches contenant de la poudre blanche ou blanchâtre.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Pour la dissolution des calculs biliaires causés par l'excès de cholestérol dans la vésicule biliaire radiotransparents (les calculs visibles sur la radio ne dissoudront pas), d'un diamètre inférieur à 15 mm. La vésicule doit être fonctionnelle malgré la présence des calculs biliaires.

Pour le traitement de la gastrite par reflux biliaire.

Pour le traitement symptomatique de la cirrhose biliaire primaire (CBP) en absence de cirrhose hépatique décompensée.

Population pédiatrique

Trouble hépatobiliaire associé à la mucoviscidose chez les enfants de 6 à moins de 18 ans.

4.2 Posologie et mode d'administration

Il n'y a pas de restriction d'âge concernant l'utilisation de Ursosan. Ursosan convient aux patients qui pèsent au moins 47 kg.

La posologie quotidienne recommandée selon les indications:

Pour la dissolution des calculs biliaires cholestéroliques

Environ 10 mg d'acide ursodésoxycholique par kg de poids corporel correspond à:

Jusqu'à 60 kg	2 gélules
61 à 80 kg	3 gélules
81 à 100 kg	4 gélules
Plus de 100 kg	5 gélules

Les gélules devraient être avalées en entier (sans les mâcher) le soir avant le coucher avec un peu de liquide.

Les médicaments doivent être pris régulièrement.

La durée de traitement visant à la dissolution des calculs biliaires est en général de 6 à 24 mois en fonction de la taille et composition des calculs. Si aucune diminution des calculs biliaires n'est observée au bout de 12 mois, le traitement devrait être arrêté.

Pour évaluer les progrès thérapeutiques et détecter à temps une calcification des calculs biliaires, il faut effectuer un examen échographique ou radiographique tous les 6 mois. En cas de calculs biliaires calcifiés, le traitement devrait être arrêté.

Pour le traitement de la gastrite par reflux biliaire

Prendre une gélule de Ursosan une fois par jour le soir avant le coucher, non mâchée, avec du liquide. Pour le traitement de la gastrite par reflux biliaire Ursosan devrait généralement être pris pendant 10 à 14 jours. Généralement la durée d'administration correspond à l'évolution de la maladie. Il convient au médecin traitant de décider de la durée de traitement.

Pour le traitement symptomatique de la cirrhose biliaire primaire (CBP)

La dose quotidienne dépend du poids corporel et varie entre 3 à 7 gélules (14 ± 2 mg d'acide ursodésoxycholique par kg de poids corporel).

Pendant les 3 premiers mois du traitement Ursosan devrait être pris en doses fractionnées. Après une amélioration des valeurs hépatiques, la dose complète peut être prise en une fois le soir.

Poids corporel (kg)	Ursosan 250 mg gélules			
	3 premiers mois			ultérieurement
	matin	midi	soir	soir (1 × jour)
47–62	1	1	1	3
63–78	1	1	2	4
79–93	1	2	2	5
94–109	2	2	2	6
Plus de 110	2	2	3	7

Les gélules devraient être avalées en entier non mâchées avec du liquide. Il faut prendre le médicament régulièrement.

Dans le traitement de CBP Ursosan peut être utilisé indéfiniment.

Il est possible que les symptômes peuvent s'aggraver au début du traitement chez les patients atteints de la cirrhose biliaire primaire. Ceci se manifeste par une aggravation des démangeaisons. Dans ce cas, le traitement devrait être poursuivi avec une gélule de Ursosan par jour (augmentez la dose quotidienne d'une gélule par semaine) jusqu'à ce que la dose requise soit à nouveau atteinte.

Population pédiatrique

Enfants atteints de mucoviscidose âgés de 6 à moins de 18 ans

20 mg/kg/jour en 2–3 doses fractionnées, avec possibilité d'augmenter la dose jusqu'à 30 mg/kg/jour si nécessaire.

Poids corporel (kg)	Ursosan 250 mg gélules		
	matin	midi	soir
20–29	1	-	1
30–39	1	1	1
40–49	1	1	2
50–59	1	2	2
60–69	2	2	2
70–79	2	2	3
80–89	2	3	3
90–99	3	3	3
100–109	3	3	4
Plus de 110	3	4	4

Pour les patients qui sont incapables d'avalier Ursosan, d'autres formes pharmaceutiques (suspension) contenant de l'acide ursodésoxycholique sont disponibles.

4.3 Contre-indications

Ne pas utiliser Ursosan chez les patients qui présentent:

- inflammation aiguë de la vésicule biliaire ou des voies biliaires
- occlusion des voies biliaires (occlusion du canal cholédoque ou du canal cystique)
- épisodes fréquents de colique hépatique
- calculs biliaires radio-opaques calcifiés
- perte de contractilité de la vésicule biliaire
- hypersensibilité aux acides biliaires ou à l'un des excipients mentionnés dans la rubrique 6.1.

Population pédiatrique

En cas d'échec de porto-entérostomie ou en cas d'échec de rétablissement du flux biliaire chez les enfants atteints d'atrésie biliaire.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Ursosan doit être utilisé sous surveillance médicale.

Pendant les 3 premiers mois de traitement, les paramètres hépatiques ASAT (SGOT), ALAT (SGPT) et γ -GT doivent être contrôlés par le médecin toutes les 4 semaines, ensuite tous les 3 mois. En plus de permettre l'identification des répondeurs et non-répondeurs chez les patients traités pour une cirrhose biliaire primitive, cette surveillance permettra aussi la détection précoce d'une éventuelle détérioration de la fonction hépatique, en particulier chez les patients atteints de cirrhose biliaire primitive de stade avancé.

Lorsque utilisé pour la dissolution des calculs biliaires de cholestérol

Pour évaluer les progrès thérapeutiques et détecter à temps une calcification des calculs biliaires, la vésicule biliaire doit être visualisée (cholécystographie orale) sur des clichés d'ensemble et d'occlusion en position debout et couchée (contrôle échographique) 6 à 10 mois après le début du traitement.

Si la vésicule biliaire ne peut pas être visualisée sur les clichés radiographiques ou en cas de calculs biliaires calcifiés, de perte de contractilité de la vésicule biliaire ou d'épisodes fréquents de colique hépatique, Ursosan ne peut pas être utilisé.

Les patients de sexe féminin qui prennent Ursosan pour dissoudre les calculs biliaires doivent utiliser une méthode de contraception efficace non-hormonale, car les contraceptifs hormonaux favorisent la formation des calculs biliaires (voir rubrique 4.5 et 4.6).

Si Ursosan est utilisé à un stade avancé de la cirrhose biliaire primitive

De très rares cas de décompensation hépatique ont été observés, qui ont régressé partiellement à l'arrêt du traitement.

Chez les patients atteints de CBP, dans de rares cas, les symptômes cliniques s'aggravent au début du traitement, par exemple la démangeaison peut augmenter. Dans ce cas, le dosage de Ursosan doit être diminué jusqu'à une gélule 250 mg par jour et puis augmenté progressivement (voir rubrique 4.2).

Réduire la dose si une diarrhée se produit. Interrompre le traitement en cas de diarrhée persistante.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Ne pas administrer Ursosan en même temps que la colestyramine, le colestipol ou les antiacides à base d'hydroxyde d'aluminium et/ou de smectite (oxyde d'aluminium), car ces préparations lient l'acide ursodésoxycholique dans l'intestin, empêchant ainsi son absorption et son efficacité. L'association à ces médicaments n'est donc pas indiquée. Si la prise d'une préparation contenant l'une de ces substances

devait s'avérer nécessaire, respecter un intervalle d'au moins 2 heures avant ou après l'administration Ursosan.

Ursosan peut influencer l'absorption de la ciclosporine dans l'intestin. Chez les patients recevant un traitement par ciclosporine, les concentrations sanguines de cette substance seront par conséquent contrôlées par le médecin et la dose de ciclosporine sera ajustée si nécessaire.

Dans des cas isolés, Ursosan peut réduire l'absorption de la ciprofloxacine.

Dans une étude clinique chez des volontaires sains, l'administration concomitante de l'UDCA (500 mg/jour) et de la rosuvastatine a entraîné (20 mg/jour) des concentrations plasmatiques légèrement augmentées de rosuvastatine. La pertinence clinique de cette interaction, également en ce qui concerne d'autres statines, est inconnue.

L'acide ursodésoxycholique a montré qu'il réduisait les concentrations plasmatiques maximales (C_{max}) et l'aire sous la courbe (ASC) de l'inhibiteur calcique nitrendipine chez des volontaires sains. Une surveillance rapprochée du résultat de l'utilisation concomitante d'acide nitrendipine et ursodésoxycholique est recommandée. Une augmentation de la dose de nitrendipine peut être nécessaire. Une interaction avec une diminution de l'effet thérapeutique de la dapsone a également été signalée.

Ces observations ainsi que les résultats in vitro pourraient indiquer que l'acide ursodésoxycholique est capable d'induire les enzymes du cytochrome P450 3A. Induction n'a pas été observée dans une étude d'interaction bien conçue avec le budésone, un substrat connu du cytochrome P450 3A.

Les hormones œstrogènes et les hypocholestérolémifiants tels que le clofibrate peuvent augmenter la lithiase biliaire, produisant ainsi un effet contraire à l'acide ursodésoxycholique utilisé pour dissoudre les calculs biliaires.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas ou peu de données sur l'utilisation de l'acide ursodésoxycholique chez les femmes enceintes. Les études effectuées chez l'animal ont démontré une toxicité pour la reproduction pendant la phase précoce de gestation (voir rubrique 5.3). Ne pas utiliser Ursosan pendant la grossesse sauf en cas de nécessité absolue.

Les femmes en âge de procréer peuvent être traitées uniquement si elles utilisent une méthode de contraception fiable; les contraceptifs non hormonaux et les contraceptifs oraux faiblement dosés en œstrogènes sont recommandés. Toutefois, chez les patients qui prennent Ursosan pour la dissolution de calculs biliaires, une contraception non hormonale efficace doit être utilisée, car les contraceptifs oraux hormonaux peuvent augmenter la lithiase biliaire.

L'éventualité d'une grossesse doit être exclue avant l'instauration du traitement.

Allaitement

Selon un nombre limité de cas documentés de femmes qui allaitaient, la concentration d'acide ursodésoxycholique excrétée dans le lait est très faible et probablement il n'y a pas d'effets secondaires à prévoir chez les enfants allaités.

Fertilité

Les études animales n'ont pas démontré d'effet de l'acide ursodésoxycholique sur la fertilité (voir rubrique 5.3). Des données humaines sur les effets sur la fertilité lors d'un traitement avec de l'acide ursodésoxycholique ne sont pas disponibles.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

L'acide ursodésoxycholique n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

L'évaluation des effets indésirables est basée sur les données de fréquence suivantes:

Effets indésirables très fréquents ($\geq 1/10$)

Effets indésirables fréquents ($\geq 1/100$ to $< 1/10$)

Effets indésirables peu fréquents ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$)
Effets indésirables rares ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$)
Effets indésirables très rares ($< 1/10,000$)
Fréquence indéterminée (ne peut pas être estimée sur la base des données disponibles)

Affections gastro-intestinales

Dans des essais cliniques des selles molles ou diarrhée ont été signalées fréquemment pendant l'utilisation d'acide ursodésoxycholique.

Très rarement des douleurs épigastriques droites sévères sont survenues pendant le traitement de la cirrhose biliaire primaire.

Troubles hépatobiliaires

Au cours du traitement par l'acide ursodésoxycholique, la calcification des calculs biliaires peut se produire dans de très rares cas.

Chez les patients présentant une cirrhose biliaire primaire dans un stade avancé, de très rares cas de décompensation hépatique ont été observés, ils régressent partiellement à l'arrêt du traitement.

Troubles cutanés et des tissus sous-cutanés

Dans de très rares cas l'urticaire peut se manifester.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

www.afmps.be

Division Vigilance

Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be

E-mail : adr@fagg-afmps.be

4.9 Surdosage

Une diarrhée peut se manifester en cas de surdosage. En général, d'autres symptômes de surdosage sont peu probables, car l'absorption de l'acide ursodésoxycholique diminue avec l'augmentation de la dose et l'élimination fécale augmente en conséquence.

Des mesures spécifiques ne sont pas nécessaires, traiter les conséquences de la diarrhée de manière symptomatique en rétablissant l'équilibre hydro-électrolytique.

Informations supplémentaires concernant des populations particulières

Un traitement à long terme avec de l'UDCA à dosage élevé (28-30 mg/kg/jour) chez les patients atteints de cholangite sclérosante primitive (utilisation hors AMM) a été associé à des taux plus élevés d'effets secondaires graves potentiels.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: produits contenant un acide biliaire, code ATC: A05AA02

L'acide ursodésoxycholique est présent en très faible quantité dans la bile humaine.

L'administration orale d'acide ursodésoxycholique induit une diminution de la saturation de la vésicule biliaire en cholestérol par le blockage de résorption du cholestérol dans l'intestin et une diminution de la sécrétion du cholestérol dans la bile. Une décomposition progressive des calculs biliaires cholestéroliques est vraisemblablement obtenue par dispersion du cholestérol et formation de cristaux liquides.

L'effet d'acide ursodésoxycholique sur les maladie du foie et les maladies choléstatiques est, selon les connaissances actuelles, basé sur l'échange relatif des acides biliaires lipophiles, de type détergent, toxiques pour l'acide ursodésoxycholique, l'amélioration de la performance sécrétoire des cellules hépatiques et des processus immunorégulateurs.

Population pédiatrique Mucoviscidose

Il existe des données cliniques datant de plus de 10 ans sur le traitement par l'acide ursodésoxycholique chez des patients pédiatriques souffrant de troubles hépatobiliaires associés à la mucoviscidose. Il a été montré que le traitement par l'acide ursodésoxycholique pouvait réduire la prolifération des canaux biliaires, limiter les dommages histologiques et pourrait même restaurer les modifications hépatobiliaires lorsque le traitement est instauré à un stade précoce de la maladie. Afin d'optimiser l'efficacité du traitement, l'utilisation de l'acide ursodésoxycholique doit être initiée dès la confirmation du diagnostic de troubles hépatobiliaires associés à la mucoviscidose.

5.2 Propriété pharmacocinétiques

L'acide ursodésoxycholique administré par voie orale subit une très bonne résorption, passive dans le jejunum et l'iléon supérieur, active dans l'iléon inférieur. Le taux de résorption atteint en général 60-80%. Lors de la résorption, l'acide biliaire est conjugué presque complètement aux acides aminés la glycine et la taurine au niveau du foie, ensuite l'excrétion biliaire suit. L'extraction hépatique du premier passage est de 60%.

Selon la dose quotidienne et de la maladie ou trouble hépatique, plus d'acide ursodésoxycholique hydrophile s'accumule dans la bile. Ceci est accompagné par la production des acides biliaires plus lipophiles.

Dans l'intestin une dégradation bactérielle partielle en acides 7-céto-lithocholiques et lithocholiques a lieu. L'acide lithocholique est toxique pour le foie et induit un endommagement du parenchyme et du foie chez plusieurs espèces animales. Chez l'homme il est résorbé dans une mesure assez limitée. Cette fraction est sulfatée par le foie et ainsi détoxiquée, l'excrétion biliaire et fécale suit. La demi-vie biologique d'acide ursodésoxycholique est d'environ 3,5 à 5,8 jours.

5.3 Données de sécurité préclinique

Toxicité aiguë

Les études sur la toxicité aiguë menées chez l'animal n'ont démontré aucune lésion toxique.

Toxicité chronique

Les études sur la toxicité subchronique menées chez le singe ont démontré des effets hépatotoxiques, y compris des changements fonctionnels (p.ex. changements dans l'enzyme de foie) et des changements morphologiques tels que la prolifération des canaux cholédoques, foyers inflammatoires et nécrose hépatocellulaire, dans des groupes ayant reçu des doses élevées. Ces effets toxiques sont vraisemblablement attribuables à l'acide lithocholique, métabolite d'acide ursodésoxycholique qui chez le singe, à la différence de l'homme, n'est pas détoxifié.

L'expérience clinique confirme que les effets hépatotoxiques décrits ci-dessus n'ont aucune pertinence apparente pour l'homme.

Potentiel carcinogène et potentiel mutagène

Les études prolongées chez la souris et le rat n'ont démontré aucune évidence d'un potentiel carcinogène de l'acide ursodésoxycholique. Les tests de toxicologie génétique *in vitro* et *in vivo* de l'acide ursodésoxycholique ont été négatifs.

Toxicité pour la reproduction

Dans des études sur le rat, une aplasie de la queue s'est produite après une dose de 2 000mg d'acide ursodésoxycholique par kg de poids corporel. Chez le lapin, aucun effet tératogénique n'a été constaté, malgré des effets embryoniques (à partir de la dose de 100 mg par kg du poids corporel). L'acide

ursodésoxycholique n'avait aucun effet sur la fertilité chez le rat et n'a pas eu de répercussion sur le développement périnatal ou postnatal de la progéniture.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

- Amidon de maïs
- Amidon de maïs pré-gélifié
- Silice, colloïdal anhydre
- Stearate de magnésium
- Gélatine
- Dioxyde de titane (E171)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

4 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

PVC/PVdC et blister en aluminium, carton.

Taille d'emballage: 10, 30, 50, 60, 90 ou 100 gélules.

Toutes les tailles d'emballage peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

PRO.MED.CS Praha a.s.

Telčská 377/1

Michle, 140 00 Praha 4

République tchèque

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BE508906

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation: 04/2017

Date de dernier renouvellement : 15/08/2021

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE :

Date d'approbation du texte : 10/2024