

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Ursodeoxycholic acid amdipharm 250 mg gélules

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque gélule contient 250 mg d'acide ursodésoxycholique (AUDC).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule.

Gélules en gélatine entièrement blanches remplies de poudre
La longueur des gélules est de $21,7 \pm 0,3$ mm.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

L'acide ursodésoxycholique est indiqué dans le traitement de la cirrhose biliaire primitive (CBP) et pour la dissolution des calculs biliaires radiotransparents chez les patients présentant une vésicule biliaire fonctionnelle.

Population pédiatrique

Troubles hépatobiliaires associés à la mucoviscidose chez les enfants de 6 à 18 ans.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Il n'existe aucune restriction d'âge pour l'utilisation d'Ursodeoxycholic acid amdipharm 250 mg gélules dans le traitement de la CBP et pour la dissolution des calculs biliaires radiotransparents. L'acide ursodésoxycholique est disponible en suspension pour les patients de moins de 47 kg ou les patients incapables d'avaler les gélules d'acide ursodésoxycholique. Les doses quotidiennes indiquées ci-dessous sont recommandées pour les diverses indications :

Traitement de la cirrhose biliaire primitive (CBP) :

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

Pendant les 3 premiers mois de traitement, l'acide ursodésoxycholique doit être pris en plusieurs prises réparties sur la journée.

Avec l'amélioration des valeurs hépatiques, la dose quotidienne pourra être prise le soir en une fois.

Poids corporel (kg)	Dose quotidienne (mg/kg)	Ursodeoxycholic acid amdipharm 250 mg gélules			
		Posologie au cours des 3 premiers mois			Posologie ultérieure
		Matin	Midi	Soir	Soir (une fois)

	de poids corporel)				par jour)
47 – 62	12 – 16	250 mg	250 mg	250 mg	750 mg
63 – 78	13 – 16	250 mg	250 mg	500 mg	1 000 mg
79 – 93	13 – 16	250 mg	500 mg	500 mg	1 250 mg
94 – 109	14 – 16	500 mg	500 mg	500 mg	1 500 mg
Plus de 110		500 mg	500 mg	750 mg	1 750 mg

L'utilisation des gélules d'acide ursodésoxycholique dans la CBP peut être poursuivie indéfiniment.

Dissolution des calculs biliaires :

Adultes : La dose habituelle est de 8 à 12 mg/kg/jour à prendre le soir, par ex. 750 mg par jour le soir.

Le délai requis pour la dissolution des calculs biliaires est habituellement de 6 à 24 mois en fonction de la taille et de la composition du calcul.

Des cholécystographies de suivi ou une échographie peuvent être utiles à des intervalles de 6 mois jusqu'à la disparition des calculs biliaires.

Le traitement doit être poursuivi tant que la disparition des calculs biliaires n'a pas été démontrée à l'aide de 2 cholécystographies et/ou échographies successives à 4 à 12 semaines d'intervalles. Cela s'explique par le fait que ces techniques ne permettent pas une visualisation fiable des calculs de moins de 2 mm de diamètre. La probabilité de récurrence des calculs biliaires après leur dissolution grâce à un traitement par acide biliaire a été estimée à un maximum de 50 % à 5 ans. L'efficacité de l'acide ursodésoxycholique dans le traitement des calculs biliaires radio-opaques ou partiellement radio-opaques n'a pas été évaluée, mais ces calculs sont généralement considérés comme étant moins solubles que les calculs radiotransparents. Les calculs non cholestéroliques représentent 10 à 15 % des calculs radiotransparents et peuvent ne pas être dissouts par acides biliaires.

Personnes âgées

Aucune donnée n'indique qu'une modification de la posologie pour l'adulte soit nécessaire ; il convient cependant de prendre les précautions adéquates.

Population pédiatrique

Les calculs biliaires riches en cholestérol et la CBP sont très rares chez les enfants. Toutefois, lorsqu'ils se produisent, la posologie doit être calculée en fonction du poids corporel. Il n'existe pas de données appropriées sur l'efficacité et la sécurité dans cette population.

Troubles hépatobiliaires associés à la mucoviscidose :

Enfants de 6 à 18 ans atteints de mucoviscidose : 20 mg/kg/jour répartis en 2 à 3 doses, pouvant si nécessaire être augmentés à 30 mg/kg/jour.

Poids corporel (kg)	Dose quotidienne (mg/kg de poids corporel)	Ursodeoxycholic acid amdipharm 250 mg gélules		
		Matin	Midi	Soir
20-29	17-25	250 mg	--	250 mg
30-39	19-25	250 mg	250 mg	250 mg
40-49	20-25	250 mg	250 mg	500 mg
50-59	21-25	250 mg	500 mg	500 mg
60-69	22-25	500 mg	500 mg	500 mg
70-79	22-25	500 mg	500 mg	750 mg
80-89	22-25	500 mg	750 mg	750 mg
90-99	23-25	750 mg	750 mg	750 mg
100-109	23-25	750 mg	750 mg	1 000 mg

> 110		750 mg	1 000 mg	1 000 mg
-------	--	--------	----------	----------

Mode d'administration

Les gélules doivent être avalées entières avec de l'eau. Il convient de s'assurer que les gélules sont prises de manière régulière.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. Ursodeoxycholic acid amdipharm 250 mg gélules ne doit pas être utilisé dans les cas suivants :

- hypersensibilité aux acides biliaires ;
- inflammation aiguë de la vésicule biliaire ou des voies biliaires ;
- occlusion des voies biliaires (occlusion du canal cholédoque ou d'un canal cystique) ;
- épisodes fréquents de colique biliaire ;
- calculs biliaires calcifiés radio-opaques ;
- atteinte de la contractilité de la vésicule biliaire.

En cas d'utilisation dans le cadre de troubles hépatobiliaires associés à la mucoviscidose chez des enfants de 6 à 18 ans :

- Porto-entérostomie ayant échoué ou n'ayant pas permis le retour à une circulation biliaire satisfaisante chez les enfants atteints d'atrésie des voies biliaires.

4.4 Mises en gardes spéciales et précautions d'emploi

Les gélules d'acide ursodésoxycholique doivent être prises sous surveillance médicale.

Au cours des 3 premiers mois de traitement, le médecin doit surveiller les paramètres de la fonction hépatique ASAT (SGOT), ALAT (SGPT) et γ -GT toutes les 4 semaines. Ces paramètres sont ensuite contrôlés tous les 3 mois. Cette surveillance permet non seulement d'identifier les répondeurs et les non répondeurs parmi les patients traités pour une cirrhose biliaire primitive, mais également de détecter précocement une éventuelle détérioration hépatique, en particulier chez les patients atteints de cirrhose biliaire primitive à un stade avancé.

En cas d'utilisation pour la dissolution des calculs biliaires cholestéroliques :

Afin d'évaluer le progrès thérapeutique et de détecter de façon opportune toute calcification des calculs biliaires, il convient, en fonction de la taille des calculs, de visualiser la vésicule biliaire (cholécystographie orale) sur des clichés d'ensemble et d'occlusion en position debout et en décubitus dorsal (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 biliaire, l'acide ursodésoxycholique ne doit pas être utilisé.

Les femmes prenant de l'acide ursodésoxycholique dans le but de dissoudre des calculs biliaires doivent utiliser une méthode de contraception non hormonale efficace, dans la mesure où les contraceptifs hormonaux par voie orale peuvent aggraver la lithiase biliaire (voir rubriques 4.5 et 4.6).

En cas d'utilisation pour le traitement de la cirrhose biliaire primitive à un stade avancé :

Dans de très rares cas, une décompensation de cirrhose hépatique a été observée ; elle a partiellement régressé après l'arrêt du traitement.

Dans de rares cas, chez les patients atteints de cirrhose biliaire primitive, les symptômes peuvent s'aggraver en début de traitement, par ex. augmentation des démangeaisons. Dans ce

cas, le traitement doit être réduit à une gélule de 250 mg par jour, puis progressivement augmenté pour atteindre la dose quotidienne recommandée, tel que décrit dans la rubrique 4.2.

En cas d'apparition d'une diarrhée, la posologie doit être réduite et si la diarrhée persiste, le traitement doit être arrêté.

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

L'acide ursodésoxycholique ne doit pas être administré de manière concomitante avec de la colestyramine, du colestipol ou des antiacides contenant de l'hydroxyde d'aluminium et/ou de la smectite (oxyde d'aluminium). En effet, ces préparations se lient à l'acide ursodésoxycholique dans l'intestin et inhibent par conséquent son absorption et son efficacité. Si une préparation contenant l'une de ces substances est nécessaire, elle doit être prise au moins 2 heures avant ou après l'acide ursodésoxycholique.

L'acide ursodésoxycholique peut avoir un impact sur l'absorption intestinale de la ciclosporine. Chez les patients recevant un traitement par ciclosporine, le médecin doit vérifier les concentrations sanguines de cette substance et ajuster la dose de ciclosporine si nécessaire.

Etant donné l'effet de l'AUDC sur la sécrétion des acides biliaires, il existe un risque théorique d'altération de l'absorption des autres substances lipophiles.

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

L'acide ursodésoxycholique s'est avéré réduire les concentrations plasmatiques maximales (C_{max}) et l'aire sous la courbe (ASC) de la nitrendipine, un antagoniste calcique, chez des volontaires sains. Il est recommandé de surveiller étroitement les patients en cas d'utilisation concomitante de nitrendipine et d'AUDC. Une augmentation de la dose peut être nécessaire. Une interaction avec diminution de l'effet thérapeutique de la dapsone a également été rapportée. Ces deux interactions, en plus de l'interaction démontrée *in vitro*, peuvent s'expliquer par une induction enzymatique du CYP3A4. Cependant, aucune induction n'a été observée dans une étude d'interaction bien conçue avec le budésonide.

Les hormones œstrogéniques et les hypocholestérolémiants comme le clofibrate peuvent augmenter la sécrétion hépatique de cholestérol et aggraver la lithiase biliaire, ce qui antagonise l'effet de l'acide ursodésoxycholique utilisé pour la dissolution de calculs biliaires.

Une étude clinique sur des volontaires sains utilisant de l'AUDC (500 mg/jour) et de la rosuvastatine (20 mg/jour) de façon concomitante a démontré une augmentation des concentrations plasmatiques de rosuvastatine. La pertinence clinique de cette interaction et des autres interactions concernant d'autres statines n'est pas connue.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées sur l'utilisation de l'AUDC chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction pendant la phase initiale de la gestation (voir rubrique 5.3). Les gélules d'acide ursodésoxycholique ne doivent pas être utilisées pendant la grossesse sauf en cas de claire nécessité.

Femmes en âge de procréer

Les femmes en âge de procréer ne doivent être traitées que si elles utilisent une méthode de contraception fiable. Une contraception non hormonale ou une contraception orale faiblement

dosée en œstrogène est recommandée. Cependant, chez les patientes prenant de l'acide ursodésoxycholique pour la dissolution de calculs biliaires, une contraception non hormonale efficace doit être utilisée, les contraceptifs hormonaux par voie orale pouvant aggraver la lithiase biliaire.

La possibilité d'une grossesse doit être exclue avant l'instauration du traitement.

Allaitement

D'après les quelques cas documentés de femmes sous AUDC ayant allaité, les concentrations d'AUDC dans le lait sont très faibles et il est probable qu'aucune réaction indésirable ne soit attendue chez les nourrissons allaités.

Fertilité

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas montré d'effet de l'AUDC sur la fertilité (voir rubrique 5.3). On ne dispose d'aucune donnée chez l'homme sur les effets sur la fertilité suivant un traitement par AUDC.

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

L'acide ursodésoxycholique n'a aucun effet ou qu'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 :

Très fréquent ($\geq 1/10$)

Fréquent ($\geq 1/100, < 1/10$)

Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$)

Rare ($\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$)

Très rare ($< 1/10\ 000$)

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effet indésirable
Affections gastro-intestinales	Fréquent	selles décolorées ou diarrhée*
	Très rare	douleur sévère dans le quadrant abdominal supérieur droit**
Affections hépatobiliaires	Très rare	calcification des calculs biliaires
		décompensation de cirrhose hépatique***
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Très rare	urticaire

*Dans les essais cliniques, des selles décolorées ou une diarrhée ont fréquemment été rapportées au cours du traitement par acide ursodésoxycholique.

**Très rarement, une douleur sévère dans le quadrant abdominal supérieur droit est survenue lors du traitement de la cirrhose biliaire primitive.

***Dans de très rares cas, au cours du traitement de la cirrhose biliaire primitive à des stades avancés, une décompensation de cirrhose hépatique a été observée ; elle a partiellement régressé après l'arrêt du traitement.

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 :

Belgique

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé
Division Vigilance

Avenue Galilée 5/03 1210 BRUXELLES	Boîte Postale 97 1000 BRUXELLES Madou
---------------------------------------	---

Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be

e-mail: adr@afmps.be

Luxembourg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy
Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB)
CHRU de Nancy – Hôpitaux de Brabois
Rue du Morvan
54 511 VANDOEUVRE LES NANCY CEDEX
Tél: (+33) 3 83 65 60 85 / 87
e-mail: crpv@chru-nancy.fr

ou

Direction de la Santé
Division de la Pharmacie et des Médicaments
20, rue de Bitbourg
L-1273 Luxembourg-Hamm
Tél.: (+352) 2478 5592
e-mail: pharmacovigilance@ms.etat.lu

Link pour le formulaire : <https://guichet.public.lu/fr/entreprises/sectoriel/sante/medecins/notification-effets-indesirables-medicaments.html>

4.9 Surdosage

Symptômes

Le surdosage peut provoquer une diarrhée. En général, d'autres symptômes de surdosage sont improbables parce que l'absorption d'AUDC diminue avec l'augmentation de la dose, ce qui augmente donc l'excrétion fécale.

Traitement

Aucune mesure spécifique n'est donc nécessaire et les conséquences de la diarrhée doivent être traitées de manière symptomatique par un rétablissement de l'équilibre hydro-électrolytique.

Informations complémentaires sur les populations spéciales

Un traitement par AUDC à long terme et à forte doses (28 à 30 mg/kg/jour) chez des patients atteints de cholangite sclérosante primitive (utilisation hors AMM) a été associé à des taux plus élevés d'effets indésirables graves.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : acides biliaires, code ATC : A05AA02 et A05B

Mécanisme d'action

L'AUDC est un acide biliaire qui permet de diminuer le cholestérol dans le liquide biliaire, principalement en dissolvant le cholestérol et en formant une phase cristal liquide.

Population pédiatrique

Mucoviscidose.

D'après les rapports cliniques, une expérience à long terme de 10 ans et plus est disponible avec le traitement par AUDC chez des patients pédiatriques souffrant de troubles hépatobiliaires associées à la mucoviscidose (THAM). Des données montrent que le traitement par AUDC peut diminuer la prolifération des canaux biliaires, stopper la progression de l'atteinte histologique et même inverser les modifications hépatobiliaires si administré à un stade précoce des THAM. Le traitement par AUDC doit être instauré dès la pose du diagnostic de THAM afin d'optimiser l'efficacité du traitement.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

L'AUDC est une substance naturellement produite dans l'organisme. Il est rapidement et complètement absorbé après une prise orale. Sa liaison aux protéines plasmatiques est de 96 à 98 % ; il est efficacement capté par le foie et excrété dans la bile sous forme de conjugués à la glycine et à la taurine. Dans l'intestin, une partie des conjugués est déconjuguée et réabsorbée. Les conjugués peuvent également être déshydroxylés en acide lithocholique qui est partiellement absorbé, sulfaté et excrété via les voies biliaires.

5.3 Données de sécurité préclinique

a) Toxicité aiguë

Les études de toxicité aiguë sur l'animal n'ont montré aucune lésion toxique.

b) Toxicité chronique

Les études de toxicité subchronique sur le singe ont montré des effets hépatotoxiques dans les groupes recevant des doses élevées, notamment des modifications fonctionnelles (comme des modifications des enzymes hépatiques) et des modifications morphologiques comme une prolifération du canal cholédoque, des foyers inflammatoires au niveau portal et une nécrose hépatocellulaire. Ces effets toxiques sont vraisemblablement imputables à l'acide lithocholique, un métabolite de l'AUDC qui, chez le singe à la différence de l'humain, n'est pas détoxifié. L'expérience clinique confirme que ces effets hépatotoxiques n'ont pas de pertinence apparente pour l'humain.

c) Potentiel carcinogène et mutagène

Des études à long terme sur la souris et le rat n'ont pas montré de signes de potentiel carcinogène de l'AUDC.

Les tests toxicologiques génétiques *in vitro* et *in vivo* sur l'AUDC étaient négatifs.

Les tests avec l'AUDC n'ont pas révélé de signes d'effets mutagènes.

d) Toxicité pour la reproduction

Dans des études sur le rat, des malformations de la queue sont survenues après administration de 2 000 mg d'acide ursodésoxycholique par kg de poids corporel. Chez le lapin, aucun effet tératogène n'a été observé malgré la présence d'effets embryotoxiques (à partir d'une dose de 100 mg par kg de poids corporel). L'AUDC n'a eu aucun effet sur la fertilité chez le rat et n'a pas affecté le développement péri- et postnatal des portées.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Stéarate de magnésium

Amidon de maïs

Silice colloïdale anhydre

Enveloppe de la capsule :

Dioxyde de titane (E171)

Gélatine

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquette (PVC/alu) : 25, 50, 60, 75, 100 gélules en gélatine entièrement blanches remplies de poudre. La longueur des gélules est de $21,7 \pm 0,3$ mm.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

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

Amdipharm Limited

Temple Chambers

3 Burlington Road

Dublin 4
Irlande

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

BE489217

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

Date de première autorisation : 16 février 2016

Date de dernier renouvellement : 20 mai 2020

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date d'approbation : 09/2021