

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Ursodeoxycholzuur Strides 250 mg gélules

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque gélule en gélatine contient 250 mg d'acide ursodésoxycholique.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule

Gélules blanches en gélatine (taille "0") contenant une poudre blanche à blanc cassé.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

- Traitement de la cirrhose biliaire primitive (CBP) chez les patients sans cirrhose décompensée.
- Dissolution de calculs biliaires cholestéroliques radiotransparents d'un diamètre maximal de 15 mm chez les patients avec vésicule biliaire fonctionnelle et chez qui un traitement chirurgical n'est pas indiqué.
- Population pédiatrique: trouble hépatobiliaire associée à la fibrose kystique chez les enfants âgés de 6 ans à moins de 18 ans

4.2 Posologie et mode d'administration

Il n'existe aucune restriction d'âge pour l'utilisation d'Ursodeoxycholzuur Strides 250 mg gélule. D'autres formulations (suspension) sont disponibles pour les patients d'un poids inférieur à 47 kg ou les patients incapables d'avaler Ursodeoxycholzuur Strides 250 mg gélule.

Les doses quotidiennes indiquées ci-dessous sont recommandées pour les diverses indications :

Traitement de la cirrhose biliaire primitive (CBP)
Stades I–III

La dose quotidienne dépend du poids corporel ; elle est comprise entre 3 et 7 gélules (12–16 mg d'acide ursodésoxycholique par kg de poids corporel).

Pendant les 3 premiers mois de traitement, Ursodeoxycholzuur Strides 250 mg gélule doit être pris en doses divisées au cours de la journée. Si la fonction hépatique s'améliore, la dose quotidienne totale peut être prise le soir en une fois.

Poids corporel (kg)	Dose quotidienne (mg/kg de poids corporel)	Ursodeoxycholzuur Strides 250 mg gélule			
		3 premiers mois			Ensuite
		Matin	Après-midi	Soir	Soir (une fois par jour)
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
Plus de 110		2	2	3	7

Stade IV :

En cas d'augmentation du taux sérique de bilirubine (bilirubine conjuguée >40 mg/l), administrer initialement la moitié de la dose normale (voir la posologie pour les stades I–III) (6–8 mg d'acide ursodésoxycholique par kg de poids corporel par jour, équivalent à environ 2 à 3 gélules d'Ursodeoxycholzuur Strides 250 mg gélule).

Il faut ensuite surveiller étroitement la fonction hépatique pendant plusieurs semaines (toutes les 2 semaines pendant 6 semaines). Si on n'observe pas de détérioration de la fonction hépatique (PA, ALAT, ASAT, gamma-GT, bilirubine) et pas d'augmentation du prurit, la posologie peut être portée au niveau normal. Il faut cependant continuer à surveiller étroitement la fonction hépatique pendant plusieurs semaines. De nouveau, en l'absence de détérioration de la fonction hépatique, le patient peut être maintenu sous la posologie normale sur le long terme.

Les patients avec cirrhose biliaire primitive (stade IV) sans augmentation du taux sérique de bilirubine peuvent recevoir immédiatement la posologie de départ normale (voir la posologie pour les stades I–III).

Dans ces cas, il est cependant recommandé d'exercer une surveillance étroite de la fonction hépatique, comme décrit plus haut ; le traitement de la cirrhose biliaire primitive doit être régulièrement évalué sur la base de paramètres hépatiques (laboratoire) et des observations cliniques.

Les gélules doivent être avalées entières avec un peu de liquide. Il faut faire attention à ce que les gélules soient prises de manière régulière.

Dissolution de calculs biliaires :

Adultes : Environ 10 mg d'acide ursodésoxycholique (AUDC) par kg de poids corporel par jour, c'est-à-dire :

- jusqu'à 60 kg : 2 gélules
- 61–80 kg : 3 gélules
- 81–100 kg : 4 gélules
- plus de 100 kg : 5 gélules

Les gélules doivent être avalées entières avec un peu de liquide, le soir avant le coucher. Il faut faire attention à ce que les gélules soient prises de manière régulière.

Sur base de l'expérience disponible à ce jour, la durée du processus de dissolution avec l'acide ursodésoxycholique est de 6 mois à 2 ans, en fonction de la taille initiale des calculs. Afin de pouvoir évaluer correctement le résultat thérapeutique, il est nécessaire, en début de traitement, de déterminer exactement la taille des calculs présents, et ensuite de la surveiller régulièrement, par exemple tous les 3 à 4 mois, par radiographie et/ou échographie.

Chez des patients chez dont la taille des calculs n'a pas diminué après 6 mois de traitement à la posologie recommandée, il est recommandé de déterminer l'index lithogène biliaire par des prélèvements duodénaux. Si l'index biliaire est $>1,0$, il est peu probable de pouvoir obtenir un résultat favorable et il est préférable d'envisager un autre traitement des calculs biliaires. Le traitement doit être poursuivi pendant 3 à 4 mois après la confirmation échographique de la dissolution complète des calculs biliaires. Un abandon du traitement pendant 3–4 semaines entraîne un retour de la sursaturation de la bile et prolonge la durée totale du traitement. L'abandon du traitement dès la dissolution des calculs biliaires peut être suivi d'une récurrence.

Patients âgés: 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 enfants atteints de fibrose kystique âgés de 6 ans à moins de 18 ans: 20 mg / kg / jour en 2-3 doses divisées, avec une augmentation supplémentaire de 30 mg / kg / jour si nécessaire

4.3 Contre-indications

Ne pas utiliser Ursodeoxycholzuur Strides 250 mg gélule chez les patients qui présentent une des conditions suivantes :

- 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
- hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés dans la rubrique 6.1.
- Population pédiatrique: portoentérostomie Échec ou sans récupération de bon écoulement de la bile chez les enfants avec atrésie des voies biliaires

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Ursodeoxycholzuur Strides 250 mg gélule doit être pris sous surveillance médicale.

Le médecin doit surveiller les paramètres de la fonction hépatique AST (SGOT), ALT (SGPT) et γ -GT toutes les 4 semaines au cours des 3 premiers mois de traitement, et ensuite tous les 3 mois. Cette surveillance permet d'identifier les répondeurs et les non répondeurs parmi les patients traités pour cirrhose biliaire primitive, et également de détecter précocement une éventuelle détérioration hépatique, particulièrement chez les patients avec cirrhose biliaire primitive à un stade avancé.

Lors d'utilisation pour la dissolution de calculs biliaires cholestéroliques :

Afin d'évaluer le progrès thérapeutique et de détecter précocement toute calcification des calculs, 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, ne pas utiliser Ursodeoxycholzuur Strides 250 mg gélule.

Lors d'utilisation pour le traitement de cirrhose biliaire primitive au stade avancé :

Dans de très rares cas, on a observé une décompensation de cirrhose hépatique qui a partiellement régressé après l'arrêt du traitement.

En cas d'apparition d'une diarrhée, réduire la posologie ; arrêter le traitement si la diarrhée est persistante.

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

Ne pas administrer Ursodeoxycholzuur Strides 250 mg gélule de manière concomitante avec la colestyramine, le colestipol ou des antiacides contenant de l'hydroxyde d'aluminium et/ou de la smectite (oxyde d'aluminium) ; ces substances peuvent lier l'acide ursodésoxycholique dans l'intestin et donc inhiber son absorption et son efficacité. Si un médicament contenant une de ces substances est nécessaire, il doit être pris au moins 2 heures avant ou après Ursodeoxycholzuur Strides 250 mg gélule.

Ursodeoxycholzuur Strides 250 mg gélule peut augmenter l'absorption intestinale de la ciclosporine. Chez des patients traités avec la ciclosporine, le médecin doit vérifier le taux sanguin de ce médicament et ajuster la dose de ciclosporine si nécessaire.

Dans des cas isolés, Ursodeoxycholzuur Strides 250 mg gélule peut réduire l'absorption de la ciprofloxacine.

On a observé que l'acide ursodésoxycholique réduit le pic plasmatique (C_{max}) et l'aire sous la courbe (ASC) de la nitrendipine, un antagoniste du calcium.

On a également rapporté une diminution de l'effet thérapeutique de la dapsone.

Ces observations ainsi que des résultats in vitro semblent indiquer que l'acide ursodésoxycholique peut induire les enzymes du cytochrome P450 3A. Des études cliniques contrôlées ont cependant montré que l'acide ursodésoxycholique est dépourvu d'effet inducteur significatif sur les enzymes du cytochrome P450 3A.

Les œstrogènes hormonaux et les hypocholestérolémiants comme le clofibrate peuvent aggraver la lithiase biliaire, ce qui antagonise l'effet de l'acide ursodésoxycholique utilisé pour la dissolution de calculs biliaires.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

On ne dispose pas de données adéquates sur l'utilisation de l'acide ursodésoxycholique, en particulier au cours du premier trimestre de la grossesse. Les études sur l'animal ont montré un effet tératogène pendant la phase initiale de la gestation (voir rubrique 5.3, Toxicité pour la reproduction). Ne pas utiliser Ursodeoxycholzuur Strides 250 mg gélule pendant la grossesse sauf en cas de claire nécessité. Les femmes en âge de procréer ne peuvent être traitées que si elles utilisent une méthode de contraception fiable. Il est recommandé d'utiliser une contraception non hormonale ou une contraception orale faiblement dosée en œstrogène. Cependant, chez les patientes qui prennent Ursodeoxycholzuur Strides 250 mg gélule pour la dissolution de calculs biliaires, il faut utiliser une contraception non hormonale efficace parce que les contraceptifs hormonaux oraux peuvent aggraver la lithiase biliaire.

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

On ignore si l'acide ursodésoxycholique passe dans le lait maternel. Ursodeoxycholzuur Strides 250 mg gélule ne doit donc pas être utilisé pendant la lactation. Si un traitement avec Ursodeoxycholzuur Strides 250 mg gélule est nécessaire, il convient de sevrer le nourrisson.

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

Ursodeoxycholzuur Strides n'a aucun effet 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 ($\geq 1/100$ à $< 1/10$)

Peu fréquent ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$)

Rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1000$)

Très rare / Fréquence indéterminée ($< 1/10\ 000$ / ne peut pas être estimée sur base des données disponibles)

Affections gastro-intestinales :

Fréquent : selles pâteuses ou diarrhée (rapporté dans les études cliniques).

Très rare : douleur sévère dans le quadrant abdominal supérieur droit (lors de traitement de cirrhose biliaire primitive).

Fréquence indéterminée : vomissement.

Affections hépatobiliaires :

Très rare : calcification de calculs biliaires, décompensation de cirrhose hépatique (lors de traitement de stades avancés de cirrhose biliaire primitive), avec régression partielle après l'arrêt du traitement.

Fréquence indéterminée : augmentation du taux sérique de phosphatase alcaline, de γ -GT et de bilirubine (chez les patients avec stade avancé de CBP).

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

Très rare : urticaire.

Fréquence indéterminée : exacerbation de prurit (lors de l'instauration du traitement avec l'AUDC chez les patients avec cirrhose).

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

Division Vigilance

EUROSTATION II

Place Victor Horta, 40/ 40

B-1060 Bruxelles

Site internet: www.afmps.be

e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be

4.9 Surdosage

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

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 liquidien et électrolytique.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Code ATC : [A05AA02](#), préparations d'acide biliaire

Les acides biliaires sont les composants les plus importants de la bile ; ils jouent un rôle dans la stimulation de la production de bile. Les acides biliaires sont également importants pour maintenir le cholestérol à l'état dissous dans la bile. Chez les personnes en bonne santé, le rapport entre les taux de cholestérol et des acides biliaires dans la vésicule biliaire maintient le cholestérol à l'état dissous pendant la plus grande partie de la journée. Les calculs biliaires ne peuvent donc pas se développer (bile non lithogène). Chez les patients qui présentent des calculs cholestéroliques dans la vésicule biliaire, ce rapport est modifié et la bile est sursaturée en cholestérol (bile lithogène). Après un certain temps, cela peut provoquer une précipitation de cristaux de cholestérol et la formation de calculs biliaires. L'acide ursodésoxycholique peut transformer la bile lithogène en bile non lithogène, et permet la dissolution progressive des calculs biliaires cholestéroliques.

Les études sur l'effet de l'acide ursodésoxycholique sur la cholestase chez des patients présentant une atteinte de l'excrétion biliaire et sur les symptômes cliniques des patients avec cirrhose biliaire primitive ont montré un déclin rapide des signes sanguins de

cholestase (augmentation des taux de phosphatase alcaline (PA), de gamma-GT et de bilirubine) et du prurit, ainsi qu'une diminution de la fatigue chez la plupart des patients.

population pédiatrique

La fibrose kystique

D'après les rapports cliniques longue expérience de 10 ans et plus est disponible avec le traitement de l'UDCA chez les patients pédiatriques souffrant de troubles de la mucoviscidose associés de hépatobiliaires (de CFAHD). Il existe des preuves que le traitement avec l'UDCA peut diminuer prolifération des canaux biliaires, la progression de la halte de dommages histologiques et même inverser les changements hépato-biliaires si donné à un stade précoce de CFAHD. Le traitement par AUDC doit être démarré dès que le diagnostic de CFAHD est faite dans le but d'optimiser l'efficacité du traitement.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

L'acide ursodésoxycholique 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 96–98 % ; 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'acide ursodésoxycholique 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

Avec des doses valant 3,2 fois la dose maximale recommandée chez l'humain sur base de la surface corporelle, l'AUDC a entraîné une augmentation de l'incidence des phéochromocytomes de la médullo-surrénale chez les rats femelles dans une étude

d'administration à vie (2,5 ans). Des études de 2 ans sur la souris et le rat n'ont pas montré de signes de potentiel carcinogène. Un effet favorisant les tumeurs par le métabolite acide lithocholique a été observé lors de coadministration avec une substance carcinogène. La signification clinique de ces résultats n'est pas connue.

Les tests toxicologiques génétiques in vitro et in vivo sur l'acide ursodésoxycholique étaient négatifs.

Les tests sur l'acide ursodésoxycholique n'ont pas révélé de signes d'effets mutagènes.

d) Toxicité pour la reproduction

Dans des études sur le rat, on a observé des malformations de la queue après administration de 2000 mg d'acide ursodésoxycholique par kg de poids corporel. Chez le lapin, on n'a pas observé d'effets tératogènes malgré la présence d'effets embryotoxiques (à partir d'une dose de 100 mg par kg de poids corporel). L'acide ursodésoxycholique n'avait aucun effet sur la fertilité chez le rat et n'affectait pas le développement péri et postnatal des portées.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Contenu de la gélule :

Povidone (Kollidon K-30) (E1201)

Laurylsulfate de sodium (E487)

Amidon de maïs

Stéarate de magnésium (E572)

Composition de la gélule :

Gélatine (E441)

Dioxyde de titane (E171)

6.2 Incompatibilités

Sans objet

6.3 Durée de conservation

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite aucune précaution particulière de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquette thermoformée PVC incolore / aluminium, emballée dans une boîte en carton.

Les gélules sont disponibles en conditionnements de 20, 28, 30, 50, 56, 60, 100 et 120 gélules.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières pour l'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

Strides Arcolab International Ltd.,
Unit 4, Metro Centre, Tolpits Lane, Watford,
Hertfordshire WD 189SS
Royaume-Uni

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

BE456711

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

DD/MM/YYYY

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

03/2015