

## RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

### 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

URSOFALK 250 mg/5 ml, suspension buvable

### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Acide ursodésoxycholique.....250 mg  
pour 5 ml de suspension buvable

Excipients à effet notoire : propylène glycol (10 mg/ml), sodium (2,2 mg/ml), acide benzoïque (1,5 mg/ml)

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Suspension buvable

Suspension homogène contenant des petites bulles d'air, blanche avec une odeur de citron.

### 4. DONNEES CLINIQUES

#### 4.1. Indications thérapeutiques

Traitement des maladies hépato-biliaires associées à la mucoviscidose chez les enfants âgés de 1 mois à 6 ans ou chez les patients qui ne peuvent pas avaler formes solides d'acide ursodesoxycholique (AUDC).

#### 4.2. Posologie et mode d'administration

Voie orale

##### Posologie

Pour le traitement des maladies hépato-biliaires associées à la mucoviscidose, la dose quotidienne recommandée est fonction du poids corporel et doit être répartie en 2 à 3 prises par jour :

Enfants < 10 kg : 20 mg/kg/jour soit 0,4 ml/kg/jour répartis en 2 à 3 prises

Enfants > 10 kg : 20-25 mg/kg/jour soit 0,4 – 0,5 ml/kg/jour répartis en 2 à 3 prises

La dose peut être augmentée jusqu'à 30 mg/kg/jour si nécessaire.

##### Mode d'administration

Pour les enfants de petit poids, il convient d'utiliser une seringue orale, non fournie, pour prélever la dose d'URSOFALK 250 mg/5 ml, suspension buvable

Table de conversion en mL :

Volume	Acide ursodésoxycholique
0,25 ml	≈ 12.5 mg
0,5 ml	≈ 25 mg
1 ml	≈ 50 mg
1,5 ml	≈ 75 mg
2 ml	≈ 100 mg

Chez les patients de plus de 10 kg, il convient d'utiliser le gobelet doseur fourni avec URISOFALK 250 mg/5 ml, suspension buvable

Table de conversion pour le gobelet doseur :

	volume	Acide ursodésoxycholique
1 gobelet doseur	= 5 ml	= 250 mg
¾ gobelet doseur	= 3,75 ml	= 187,5 mg
½ gobelet doseur	= 2,5 ml	= 125 mg
¼ gobelet doseur	= 1,25 ml	= 62,5 mg

#### 4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité aux acides biliaires ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Inflammation aiguë de la vésicule ou des voies biliaires,
- Occlusion des voies biliaires (occlusion du canal cholédoque ou du canal cystique),
- Fréquents épisodes de coliques biliaires,
- Calculs biliaires calcifiés radio-opaques,
- Anomalie de la contractilité de la vésicule biliaire,

Contre-indication chez les enfants et adolescents

- Echec d'une hépatoentérostomie ou d'une restauration du flux biliaire chez les enfants présentant une atrésie des voies biliaires.

#### 4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Le traitement par URSOFALK doit être surveillé par un médecin.

Durant les 3 premiers mois de traitement, le médecin doit contrôler les paramètres hépatiques ASAT (SGOT), ALAT (SGPT) et  $\gamma$ -GT toutes les 4 semaines, puis tous les 3 mois. Le suivi de ces paramètres doit assurer un diagnostic précoce de toute altération éventuelle de la fonction hépatique.

La posologie doit être réduite en cas de diarrhée. Le traitement est interrompu en cas de diarrhée persistante.

Les patientes en âge de procréer traitées par URSOFALK 250 mg/5 ml, suspension buvable doivent utiliser une méthode de contraception non hormonale efficace car les anticonceptionnels hormonaux peuvent favoriser la formation de calculs biliaires (voir section 4.5 et 4.6).

Un gobelet doseur (équivalent à 5 ml) d'URSOFALK 250 mg/5 ml, suspension buvable contient 0,50 mmol (11,39 mg) de sodium. Cette quantité doit être prise en compte chez le patient soumis à un régime sans sodium.

URSOFALK 250 mg/5 ml Suspension contient 1,5 mg d'acide benzoïque par ml. Chez le nouveau-né, la bilirubine est déplacée de l'albumine par l'acide benzoïque pouvant aggraver l'ictère néonatal jusqu'à l'ictère nucléaire.

URSOFALK 250 mg/5 ml Suspension contient 10 mg de propylène glycol par ml.

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

##### Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

URSOFALK 250 mg/5 ml, suspension buvable ne doit pas être administré en même temps que la colestyramine, le colestipol ou des antiacides contenant de l'hydroxyde d'aluminium et/ou de la smectite (alumine), car ces produits se lient à l'AUDC dans l'intestin empêchant son absorption et son efficacité. Si l'utilisation de tels produits est nécessaire, ils doivent être pris au minimum 2 heures avant ou après.

URSOFALK 250 mg/5 ml, suspension buvable peut avoir un effet sur l'absorption de la ciclosporine dans l'intestin. Chez les patients prenant de la ciclosporine, la concentration sérique de la ciclosporine doit être contrôlée par le médecin et la posologie de la ciclosporine peut être éventuellement ajustée.

Dans de rares cas, URSOFALK 250 mg/5 ml, suspension buvable peut réduire l'absorption de la ciprofloxacine.

Dans une étude clinique chez des sujets sains, l'association d'AUDC (500 mg/jour) et de rosuvastatine (20 mg/jour) a montré une légère augmentation de la concentration plasmatique de la rosuvastatine. La pertinence clinique de cette interaction, ainsi qu'avec les autres statines, n'est pas connue.

Il a été montré que l'AUDC chez le sujet sain réduit la concentration plasmatique maximale ( $C_{max}$ ) et l'aire sous la courbe (AUC) de la nitrendipine, antagoniste du calcium. Il est recommandé de surveiller étroitement l'association de nitrendipine et d'AUDC. Une augmentation de la dose de nitrendipine peut éventuellement être nécessaire.

Ces observations associées à des résultats obtenus *in vitro* peuvent indiquer une possible activation du cytochrome P450 3A par l'AUDC. Cependant, dans une étude clinique menée avec le budésonide, substrat connu du cytochrome P450, aucune induction n'a été observée avec l'AUDC.

#### **Associations à prendre en compte**

Une diminution de l'efficacité de la dapsone a également été rapportée.

#### **Associations déconseillées**

Les œstrogènes et les hypocholestérolémiants comme le clofibrate augmentent les sécrétions de cholestérol hépatique, favorisant ainsi la formation de calculs biliaires et pouvant gêner la dissolution des calculs biliaires par l'AUDC.

### **4.6. Fertilité, grossesse et allaitement**

#### **Grossesse**

Il existe des données limitées sur l'utilisation de l'AUDC chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal ont montré un effet tératogène pendant le début de la grossesse (voir section 5.3). URSOFALK 250 mg/5 ml, suspension buvable ne doit pas être utilisé pendant la grossesse à moins que la situation clinique de la femme ne justifie le traitement par l'AUDC.

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace.

Une contraception non hormonale ou une contraception orale à faible dose d'œstrogènes sont recommandées. Les méthodes hormonales peuvent induire la formation de calculs biliaires. La possibilité d'une grossesse doit être exclue avant l'instauration du traitement.

#### **Allaitement**

Basé sur quelques cas de femmes qui ont allaité, seules de faibles quantités d'AUDC sont excrétées dans le lait maternel. Le risque d'effets secondaires pour les enfants nourris au lait maternel est négligeable.

#### **Fertilité**

Les études chez l'animal n'ont montré aucun effet de l'AUDC sur la fertilité (voir section 5.3). Il n'y a pas de données disponibles sur l'effet d'un traitement à l'AUDC sur la fertilité chez l'homme.

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

URSOFALK 250 mg/5 ml, suspension buvable 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 la fréquence d'apparition observée : très fréquent ( $\geq 1/10$ ) ; fréquent ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ) ; peu fréquent ( $\geq 1/1000$  à  $< 1/100$ ) ; rare ( $\geq 1/10000$  à  $< 1/1000$ ) ; très rare / fréquence indéterminée ( $< 1/10000$  / ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

#### **Affections gastro-intestinales**

Fréquent : lors d'essais cliniques, des selles molles ou des diarrhées ont été rapportées sous traitement par l'AUDC.

Très rare : douleurs épigastriques droites sévères ont été observées lors du traitement de la (au cours du traitement de la cholangite biliaire primitive).

#### **Affections hépatobiliaires**

Très rare : cas de calcification des lithiases biliaires pouvant se manifester lors d'un traitement par l'AUDC.

Très rare : lors du traitement de la cholangite biliaire primitive à un stade avancé, une décompensation hépatique a été observée, qui a partiellement régressé à l'arrêt du traitement.

#### **Affections de la peau et du tissu sous-cutané**

Très rare : urticaire.

Fréquence indéterminée : exacerbation du prurit (après le début du traitement par l'AUDC chez des patients ayant une 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 à l'aide de la fiche de déclaration des effets indésirables disponible dans le Protocole d'Utilisation Thérapeutique (PUT) et de recueil d'informations (cf. Annexe D du PUT).

### **4.9. Surdosage**

Des diarrhées peuvent se manifester en cas de surdosage. En général, d'autres symptômes de surdosage sont peu probables car l'absorption d'AUDC diminue avec l'augmentation de la dose et l'élimination fécale augmente parallèlement.

Des mesures spécifiques ne sont pas nécessaires ; les conséquences de la diarrhée sont traitées de manière symptomatique par la restauration de l'équilibre hydro-électrolytique.

Informations supplémentaires concernant certains groupes de patients particuliers :

L'utilisation à long terme de l'AUDC à haute dose (28-30 mg/kg/jour) provoque chez les patients atteints de cholangite sclérosante primitive (utilisation hors AMM) des effets indésirables sévères avec une plus grande fréquence.

## **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1. Propriétés pharmacodynamiques**

**Classe pharmacothérapeutique** : acide biliaire, **code ATC** : A05AA

#### **Mécanisme d'action**

La solubilisation graduelle des calculs biliaires cholestéroliques repose vraisemblablement sur une dispersion du cholestérol et sur la formation de cristaux liquides.

Selon les connaissances actuelles, l'action de l'AUDC dans les maladies hépatiques et cholestatiques repose vraisemblablement sur l'échange d'acides biliaires lipophiles, de type détergents et toxiques, contre l'AUDC hydrophile, cytoprotecteur et non toxique, de même que sur une amélioration de la capacité sécrétoire des cellules hépatiques et sur des processus immunorégulateurs.

#### **Effets pharmacodynamiques**

L'AUDC est présent en petite quantité dans la bile humaine.

Après administration orale, l'AUDC inhibe l'absorption du cholestérol dans l'intestin, provoquant ainsi une diminution de la sécrétion de cholestérol dans la bile et ainsi une diminution de la saturation de la bile en cholestérol.

Mucoviscidose

Des données cliniques recueillies sur plus de 10 ans chez des patients pédiatriques traités à l'acide ursodésoxycholique pour des atteintes hépatobiliaires liées à la mucoviscidose sont disponibles. Il a été prouvé que le traitement par l'acide ursodésoxycholique diminue la multiplication des canaux biliaires, arrête l'évolution des lésions histologiques et peut même inverser les modifications hépatobiliaires si les atteintes hépatobiliaires liées à la mucoviscidose sont prises en charge à un stade précoce. Le traitement par l'acide ursodésoxycholique doit être initié immédiatement après le diagnostic afin d'en augmenter l'efficacité.

### **5.2. Propriétés pharmacocinétiques**

#### **Absorption**

L'absorption de l'AUDC administré par voie orale est rapide par transport passif dans le jéjunum et l'iléum supérieur et par transport actif dans l'iléum terminal. Le taux d'absorption s'élève généralement entre 60 et 80%.

En fonction de la posologie quotidienne et des pathologies sous-jacentes ou de la fonction hépatique, l'AUDC, plus hydrophile, s'accumule dans la bile. Parallèlement, on observe une diminution relative des autres acides biliaires plus lipophiles.

#### **Biotransformation**

Après absorption, l'AUDC est pratiquement complètement conjugué dans le foie aux acides aminés glycine et taurine puis éliminé dans la bile.

Dans l'intestin, l'AUDC est partiellement transformé en acide 7-cétolithocholique et acide lithocholique, par la flore bactérienne. L'acide lithocholique est hépatotoxique et provoque des lésions du parenchyme hépatique chez de nombreuses espèces animales. Chez l'homme, seule une quantité très faible est absorbée. Elle est détoxifiée dans le foie par conjugaison à un sulfate avant d'être éliminée par voie biliaire puis fécale.

#### **Élimination**

L'effet de premier passage hépatique élimine jusqu'à 60% d'AUDC conjugué par voie biliaire puis fécale.

La demi-vie biologique de l'AUDC est de 3,5 à 5,8 jours.

### 5.3. Données de sécurité préclinique

Toxicité aiguë

L'expérimentation animale sur la toxicité aiguë n'a mis en évidence aucun effet toxique.

Toxicité par administration répétée

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de toxicologie en administration répétée, de génotoxicité, de cancérogénèse, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Les études sur la toxicité subchronique menées chez le singe ont mis en évidence des effets hépatotoxiques dans le groupe traité par des doses élevées en particulier sous la forme de modifications fonctionnelles (dont des modifications des enzymes hépatiques) et de modifications morphologiques comme la prolifération des canaux biliaires, des foyers d'inflammation portale et des nécroses hépatocellulaires. Ces effets toxiques sont plus probablement dus à l'acide lithocholique, métabolite de l'AUDC, qui chez le singe, contrairement à l'homme, n'est pas détoxifié. L'expérience clinique confirme que ces effets hépatotoxiques ne sont apparemment pas pertinents chez l'homme.

Potentiel carcinogène et mutagène

Les études à long terme chez la souris et le rat n'ont pas mis en évidence de potentiel cancérogène de l'AUDC.

Les tests *in vitro* et *in vivo* de toxicité génétique avec l'AUDC ont été négatifs.

Toxicité pour la reproduction et le développement

Dans les études menées seulement chez le rat, des aplasies de la queue sont apparues avec une dose de 2000 mg/kg de poids corporel d'AUDC. Chez le lapin, aucun effet tératogène n'a été montré, bien qu'il y ait des effets embryotoxiques (à partir de la posologie de 100 mg/kg de poids corporel). L'acide ursodésoxycholique n'a pas d'effet sur la fertilité chez le rat, ni sur le développement péri et postnatal chez la descendance.

## 6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

### 6.1. Liste des excipients

Acide benzoïque, acide citrique, glycérol, cellulose microcristalline, carmellose sodique, chlorure de sodium, citrate de sodium, cyclamate de sodium, propylène glycol, eau purifiée, xylitol, arôme citron.

### 6.2. Incompatibilités

Sans objet.

### 6.3. Durée de conservation

4 ans

Après ouverture du flacon, la durée de conservation est de 16 semaines.

### 6.4. Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

Pour les conditions de conservation du médicament après première ouverture, voir la rubrique 6.3.

### 6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

250 mL en flacon (verre brun) muni d'un bouchon de sécurité-enfant (polypropylène/polyéthylène) et contenant un gobelet doseur (polypropylène).

Boîte en carton comportant un système d'inviolabilité et contenant un flacon.

### 6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Bien agiter le flacon fermé avant chaque utilisation.

Pour ouvrir le flacon, appuyer fermement sur le bouchon sécurité-enfant tout en tournant vers la gauche.

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

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION**

### **INRESA**

1 rue Jean Monnet  
68870 Bartenheim  
Tél : 03 89 70 76 60  
Fax : 03 89 70 78 65  
e-mail : info@inresa.fr

## **8. NUMERO(S) D'AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION**

34009 589 011 0 2 : 250 mL en flacon (verre). Boîte de 1.

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

Date de première autorisation : 02/01/2018

## **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

01/2018

---

## **CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Liste I

Médicament soumis à prescription hospitalière.

