

**AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION
DITE DE COHORTE**

**PROTOCOLE D'UTILISATION THERAPEUTIQUE
ET DE RECUEIL D'INFORMATIONS**

**URSOFALK 250 mg/5 ml suspension buvable
(acide ursodésoxycholique)**

Janvier 2018 – Version 1

<p>Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM)</p> <p>143-147 Bd Anatole France 93285 Saint Denis Cedex</p> <p>Tél : 33 (0)1 55 87 36 24 Fax: 33 (0)1 55 87 34 02 mail : atuinfhep@ansm.sante.fr</p>	<p>Titulaire de l'Autorisation Temporaire d'Utilisation de Cohorte et laboratoire exploitant</p> <p>INRESA</p> <p>1 rue Jean Monnet 68870 Bartenheim</p> <p>Tél : +33 (0)3 89 70 76 60 Fax : +33 (0)3 89 70 78 65 Mail : info@inresa.fr</p>
---	---

1	INTRODUCTION	3
1.1	Le médicament	3
1.2	Autorisation temporaire d'utilisation	3
1.2.1	Généralités	3
1.2.2	Le protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations (PUT)	3
1.3	Information des patients	4
2	MODALITES PRATIQUES DE PRESCRIPTION, DE DELIVRANCE DU MEDICAMENT ET DE SUIVI DES PATIENTS	4
2.1	Rôle du médecin hospitalier prescripteur	4
2.1.1	Formalités avant tout traitement	4
2.1.2	Suivi médical des patients	5
2.1.3	Arrêt de traitement	5
2.2	Rôle du pharmacien d'établissement de santé	5
2.3	Rôle du laboratoire INRESA	6
3	PHARMACOVIGILANCE	6
3.1	Rôle des professionnels de santé	6
3.1.1	Qui déclare ?	6
3.1.2	Que déclarer ?	6
3.1.3	Quand déclarer ?	7
3.1.4	Comment déclarer ?	7
3.1.5	A qui déclarer ?	7
3.2	Rôle des patients et/ou des associations de patients	7
3.3	Rôle du laboratoire INRESA	7
3.3.1	Transmission immédiate à l'ANSM des effets indésirables graves dont INRESA a connaissance	7
3.3.2	Transmission des rapports périodiques de synthèse à l'ANSM	8
3.4	Rôle de l'ANSM	8
3.5	Rôle du CRPV désigné responsable du suivi national	8
4	ATU nominatives	8
	Annexe A : Résumé des caractéristiques du produit (RCP)	10
	Annexe B : Note d'information destinée au patient	16
	DÉCLARATION PAR LE PATIENT	24
	D'ÉVÉNEMENT(S) INDÉSIRABLE(S) Lié(S) Aux Médicaments Ou Aux Produits De Santé	24
	ANNEXE C : Fiche de demande de protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations	27
	ANNEXES D : Fiches de suivi médical	28

1 INTRODUCTION

1.1 Le médicament

L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) a accordé le 02/01/2018, une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) dite "de cohorte" [article L 5121-12 I - 1° du Code de la santé publique] à INRESA pour URSOFALK 250 mg/5 ml, suspension buvable.

Une demande d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) nationale sera déposée prochainement auprès de l'ANSM

1.2 Autorisation temporaire d'utilisation

1.2.1 Généralités

Il s'agit d'une procédure d'autorisation exceptionnelle.

L'ATU dite "de cohorte" permet une mise à disposition précoce d'un médicament n'ayant pas d'autorisation de mise sur le marché (AMM) lorsqu'il répond aux critères de l'article L.5121-12. I-1° du Code de la Santé Publique (CSP) c'est-à-dire lorsque les conditions suivantes sont réunies :

- il est destiné au traitement, à la prévention ou au diagnostic de maladies graves ou rares,
- il n'existe pas de traitement approprié disponible sur le marché,
- son efficacité et sa sécurité d'emploi sont fortement présumées, au vu des résultats d'essais thérapeutiques auxquels il a été procédé en vue d'une demande d'AMM. Cette demande a été déposée ou le demandeur s'engage à la déposer dans un délai déterminé,
- le médicament est susceptible de présenter un bénéfice clinique réel et la mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée.

L'ATU, contrairement à un essai clinique, n'a pas pour objectif d'apporter une réponse sur l'efficacité du médicament.

L'ATU peut être modifiée, suspendue ou retirée par l'ANSM pour des motifs de santé publique ou si les conditions susmentionnées ne sont plus remplies.

1.2.2 Le protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations (PUT)

Ce médicament ne bénéficiant pas d'une AMM en France, son utilisation est soumise à une procédure de surveillance étroite de la part de l'ANSM, notamment en matière de pharmacovigilance. C'est pourquoi cette ATU est accompagnée d'un protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations, établi par l'ANSM en concertation avec le laboratoire INRESA. Le protocole permet :

1. le suivi et la surveillance des patients traités : tous les patients recevant le traitement dans le cadre de cette ATU sont suivis et surveillés selon les modalités décrites par le protocole. L'ensemble des données de surveillance collectées par les prescripteurs sont recueillies et analysées par le laboratoire INRESA et transmises à l'ANSM selon une périodicité qu'elle fixe.

Le laboratoire INRESA a l'obligation de transmettre à l'ANSM, tous les 12 mois un rapport de synthèse sur cette ATU comportant l'ensemble des données recueillies notamment :

- les caractéristiques des patients traités ;
- les modalités effectives d'utilisation du médicament ;
- les données d'efficacité et de pharmacovigilance, comprenant une synthèse de tous les effets indésirables ainsi que toute information utile sur la tolérance du médicament recueillie en France et à l'étranger pendant cette période, y compris les données de la littérature.

Un résumé de ce rapport, validé par l'ANSM, est transmis par le laboratoire aux prescripteurs et aux pharmaciens d'établissement de santé ayant dispensé le médicament ainsi qu'aux Centres Régionaux de

Pharmacovigilance (CRPV) et aux Centres Anti Poison (CAP) pour information et est publié sur le site Internet de l'ANSM (www.ansm.sante.fr) ;

2. l'information pertinente sur l'utilisation de ce médicament afin d'en assurer un meilleur usage, avec notamment le résumé des caractéristiques du produit (RCP) qui fixe les critères d'utilisation du médicament, les modalités d'information des patients sur le médicament et sur l'ATU ;

3. la définition des critères d'utilisation et de dispensation du médicament ainsi que les modalités de surveillance des patients traités ;

4. le rôle de tous les acteurs du présent dispositif.

Un exemplaire de ce protocole est remis par la firme à chacun des médecins prescripteurs et pharmaciens d'établissements de santé qui en fait la demande ainsi qu'aux CRPV et aux CAP. Il est, par ailleurs, disponible sur le site Internet de l'ANSM (www.ansm.sante.fr - rubrique ATU).

1.3 Information des patients

Préalablement à la mise en route du traitement, chaque patient, son représentant légal ou la personne de confiance qu'il a désignée, doit être informé par le prescripteur sur le médicament et sur les modalités de la procédure de mise à disposition exceptionnelle et de déclaration des effets indésirables. Une note d'information destinée au patient (Annexe B) lui est remise par le médecin prescripteur avec les explications nécessaires à sa bonne compréhension. Le patient (son représentant légal ou la personne de confiance qu'il a désignée) devra lire cette note d'information et la montrer à tout médecin consulté. En outre, chaque conditionnement de médicament est assorti d'une notice d'information destinée aux patients.

2 MODALITES PRATIQUES DE PRESCRIPTION, DE DELIVRANCE DU MEDICAMENT ET DE SUIVI DES PATIENTS

L'Autorisation Temporaire d'Utilisation implique le strict respect des mentions définies dans le résumé des caractéristiques du produit (annexe A) notamment indications et contre-indications ainsi que l'information et le suivi prospectif des patients traités.

Indication :

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 avaler les formes solides d'acide ursodésoxycholique.

Les contre-indications, mises en gardes et précautions particulières d'emploi sont détaillées dans le RCP (Annexe A).

Dans le cadre de l'ATU, URSOFALK 250 mg/5 ml, suspension buvable est soumis à prescription hospitalière.

Seuls les prescripteurs et les pharmaciens exerçant dans un établissement de santé public ou privé peuvent respectivement le prescrire et le dispenser.

2.1 Rôle du médecin hospitalier prescripteur

2.1.1 Formalités avant tout traitement

- Lorsque le prescripteur souhaite instaurer un traitement pour un patient donné, il doit :
- prendre connaissance du PUT,
 - vérifier l'indication de l'ATU de cohorte,
 - vérifier l'absence de contre-indication,
 - compléter la fiche de demande d'accès au traitement et la transmettre au pharmacien de son établissement qui la valide et l'envoie à INRESA. Cette fiche tient lieu de fiche d'initiation au traitement.

➤ Après avoir pris connaissance de la demande, INRESA envoie, pour chaque patient, au prescripteur et au pharmacien un accord d'accès au traitement avec les initiales du patient ainsi que le numéro qui lui est attribué dans l'ATU de cohorte ou, le cas échéant, explique les raisons d'une impossibilité d'inclusion du patient dans la cohorte (non respect des critères de l'ATU).

2.1.2 Suivi médical des patients

2.1.2.1 Visite J0 de début de traitement

Après avoir obtenu d'INRESA l'accord d'accès au traitement, le médecin hospitalier prescripteur planifie une visite de début de traitement à la date à laquelle le médicament sera disponible auprès de la pharmacie hospitalière.

Lors de cette visite, le médecin :

- confirme l'absence de contre-indication au traitement depuis la demande d'accès au traitement,
- remet au patient et/ou à son représentant légal et/ou à la personne de confiance qu'il a désignée la note d'information destinée au patient accompagnée du formulaire de signalement-patient d'effets indésirables susceptibles d'être liés à un médicament (cf. Annexe B) et de la notice d'information, également fournie dans chaque conditionnement de médicament,
- explique le traitement au patient (ou à son représentant légal ou la personne de confiance), ses effets indésirables et s'assure de la bonne compréhension de ces informations,
- établit une ordonnance de URSOFALK 250 mg/5 ml, suspension buvable,
- informe, si possible, le médecin traitant du patient.

2.1.2.2 Visites de suivi

Au cours de chacune des visites de suivi, le prescripteur :

- recherche l'apparition d'une éventuelle contre-indication à la poursuite du traitement
- recherche la survenue d'effets indésirables, remplit une fiche de déclaration d'effets indésirables (Annexes D), le cas échéant,
- remplit la fiche de signalement de grossesse (Annexes D), le cas échéant,
- établit une ordonnance de URSOFALK 250 mg/5 ml, suspension buvable,
- remplit la fiche de visite de suivi correspondante (Annexes D),
- remplit la fiche d'arrêt de traitement (Annexes D), le cas échéant.

Un exemplaire de chaque fiche est envoyé systématiquement et sans délai au pharmacien de l'établissement de santé pour transmission à INRESA.

2.1.3 Arrêt de traitement

En cas d'arrêt de traitement, celui-ci devra être signalé à l'aide de la fiche d'arrêt de traitement (cf. Annexes D). Il y sera précisé la raison de l'arrêt.

Si l'arrêt est lié à la survenue d'un effet indésirable ou à une grossesse, la fiche correspondante doit être également remplie.

Ces fiches sont adressées sans délai à INRESA

2.2 Rôle du pharmacien d'établissement de santé

Lorsqu'un médecin hospitalier demande à INRESA un PUT de URSOFALK 250 mg/5 ml, suspension buvable, le pharmacien de son établissement en reçoit systématiquement un exemplaire.

Le pharmacien envoie systématiquement la fiche de demande d'accès au traitement ainsi que les fiches de suivi complétées par le prescripteur lors de chaque visite du patient à l'adresse suivante :

INRESA 1 rue Jean Monnet 68 870 Bartenheim Tél : +33 (0)3 89 70 76 60 Fax : +33 (0)3 89 70 78 65 Mail : info@inresa.fr
--

Après avoir reçu de l'INRESA l'avis favorable de début de traitement avec les initiales du patient ainsi que le numéro d'ATU attribué au patient, le pharmacien peut dispenser sur ordonnance le médicament.

Le pharmacien assure une dispensation mensuelle de URSOFALK 250 mg/5 ml, suspension buvable sur prescription du médecin. Les fiches de déclaration d'effets indésirables du PUT doivent lui permettre de déclarer au laboratoire tout effet indésirable qui lui serait rapporté lors de la dispensation.

Les commandes et la gestion du stock sont sous la responsabilité du pharmacien d'établissement de santé.

2.3 Rôle du laboratoire INRESA

INRESA :

- fournit un exemplaire de ce PUT aux médecins exerçant dans un établissement de santé public ou privé qui en font la demande et aux pharmaciens concernés ainsi qu'aux CRPV et CAP pour information dès sa mise en place ;
- réceptionne toutes les fiches de demande d'accès au traitement par URSOFALK 250 mg/5 ml, suspension buvable dans le cadre de l'ATU de cohorte ;
- vérifie que les patients répondent aux critères de l'ATU de cohorte (notamment respect des indications et contre-indications) ;
- adresse, par fax ou mail, au médecin prescripteur et au pharmacien de l'établissement l'avis favorable d'accès au traitement signé, comprenant l'identification du patient par les trois premières lettres du nom et les deux premières lettres du prénom, la date de naissance ainsi que le numéro d'ATU attribué au patient. En cas de refus, celui-ci est adressé au médecin et au pharmacien. Une demande d'ATU nominative peut alors éventuellement être formulée pour ce patient à l'ANSM (cf. chapitre 4) ;
- honore, dès réception, les commandes émanant du pharmacien hospitalier pour les patients pouvant être inclus dans l'ATU de cohorte ;
- collecte toutes les informations recueillies dans le cadre du PUT, notamment les informations de pharmacovigilance ;
- respecte et applique les obligations réglementaires de pharmacovigilance décrites au chapitre 3.3 ;
- partage les informations de pharmacovigilance avec le CRPV de Brest chargé du suivi national ;
- analyse toutes les informations recueillies et transmet un rapport de synthèse, tous les 12 mois, à l'ANSM ainsi qu'au CRPV en charge du suivi national ;
- rédige tous les 12 mois, un résumé de ces rapports et le diffuse, après validation par l'ANSM aux prescripteurs et aux pharmaciens d'établissement de santé ainsi qu'aux CRPV et CAP pour information.

3 PHARMACOVIGILANCE

3.1 Rôle des professionnels de santé

3.1.1 Qui déclare ?

Tout médecin, chirurgien-dentiste, sage-femme ou pharmacien ayant eu connaissance d'un effet indésirable susceptible d'être dû au médicament en ATU, doit en faire la déclaration.

Tout autre professionnel de santé peut également déclarer.

3.1.2 Que déclarer ?

Tous les effets indésirables, y compris en cas de surdosage, de mésusage, d'abus, d'erreur médicamenteuse, et d'exposition professionnelle.

Une exposition au cours de la grossesse ou de l'allaitement est aussi à signaler.

3.1.3 Quand déclarer ?

Tous les effets indésirables doivent être déclarés dès que le professionnel de santé en a connaissance.

3.1.4 Comment déclarer ?

La déclaration se fait à l'aide de la fiche de déclaration d'effets indésirables (cf. Annexes D).
En cas d'arrêt de traitement, remplir également la fiche d'arrêt de traitement (cf. Annexes D).
En cas de grossesse, remplir également la fiche de signalement de grossesse (cf. Annexes D).

3.1.5 A qui déclarer ?

Déclarer à :

INRESA 1 rue Jean Monnet 68870 Bartenheim Tél : + 33 (0)3 89 70 76 60 Fax : + 33 (0)3 89 70 78 65 info@inresa.fr

3.2 Rôle des patients et/ou des associations de patients

Le patient ou son représentant légal ou la personne de confiance qu'il a désignée ou les associations agréées que pourrait solliciter le patient peuvent déclarer :

- les effets indésirables que le patient ou son entourage suspecte d'être liés à l'utilisation d'un ou plusieurs médicaments, y compris lors de la grossesse ou de l'allaitement,
- les cas d'abus, de mésusage, de pharmacodépendance, d'erreurs médicamenteuses et de surdosages.

Comment déclarer ?

Le plus tôt possible, après la survenue du ou des effets indésirables :

- compléter le plus tôt possible, après la survenue du ou des effets indésirables, le formulaire* de déclaration par le patient d'évènement(s) indésirable(s) lié(s) aux médicaments ou aux produits de santé ;
- le transmettre par email ou par courrier au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez géographiquement* (cf. Annexe B).

3.3 Rôle du laboratoire INRESA

INRESA collecte les informations de pharmacovigilance recueillies par les professionnels de santé et respecte les obligations réglementaires de pharmacovigilance.

3.3.1 Transmission immédiate à l'ANSM des effets indésirables graves dont INRESA a connaissance

INRESA a l'obligation de transmettre à EudraVigilance (module EVPM) tous les effets indésirables ayant été porté à sa connaissance et selon les modalités prévues à l'article R.5121-166 du CSP.

Le laboratoire et le CRPV en charge du suivi national définissent ensemble les modalités pratiques de transmission de ces cas.

Ces modalités ne concernent pas la transmission d'observations d'effets indésirables suspects, inattendus et graves (SUSARs), survenus dans le cadre d'essais cliniques interventionnels.

* ces documents sont disponibles sur le site de l'ANSM : www.ansm.sante.fr

En cas d'effet indésirable grave (quel que soit le pays de survenue et son cadre d'utilisation) ou de fait nouveau susceptible d'avoir un impact sur le rapport bénéfice/risque du médicament et nécessitant d'adresser rapidement une information aux utilisateurs du médicament en ATU (médecins, pharmaciens, patients), INRESA contacte l'ANSM sans délai et lui transmet tout document utile.

3.3.2 Transmission des rapports périodiques de synthèse à l'ANSM

INRESA établit tous les 12 mois un rapport de synthèse comprenant la description des modalités d'utilisation de URSOFALK 250 mg/5 ml, suspension buvable, les informations relatives à l'efficacité et à la sécurité qui comprend l'ensemble des effets indésirables (graves et non graves) et toute information utile à l'évaluation du rapport bénéfice/risque lié à l'emploi du médicament.

Ce rapport de synthèse accompagné d'un projet de résumé est transmis par INRESA tous les 12 mois à l'ANSM par courrier et par mail (atu@ansm.sante.fr) et au CRPV en charge du suivi national.

Après validation par l'ANSM, INRESA transmet tous les 12 mois le résumé de ce rapport aux médecins, aux pharmaciens concernés ainsi qu'à l'ensemble des CRPV et CAP.

Ce résumé est également diffusé sur le site Internet de l'ANSM.

3.4 Rôle de l'ANSM

L'ANSM

- prend connaissance des informations qui lui sont transmises par INRESA ainsi que par le CRPV en charge du suivi national et prend toute mesure utile de manière à assurer la sécurité des patients et le bon usage du médicament,
- informe INRESA de tout effet indésirable grave qui lui aurait été notifié ou déclaré directement,
- valide le résumé des rapports périodiques de synthèse établi par INRESA avant sa diffusion par ce dernier,
- diffuse sur son site Internet (www.ansm.sante.fr) le RCP, la notice destinée aux patients, le PUT ainsi que les résumés des rapports de synthèse.

3.5 Rôle du CRPV désigné responsable du suivi national

Le CRPV de Brest est désigné responsable du suivi national des effets indésirables rapportés avec URSOFALK 250 mg/5 ml, suspension buvable.

Il est destinataire (via INRESA) des effets indésirables graves transmis à l'ANSM, des rapports périodiques de synthèse et des résumés et exerce un rôle d'expert pour l'analyse de ces documents.

Il peut demander à INRESA de lui fournir toute information complémentaire nécessaire à l'évaluation.

4 ATU nominatives

Dans le cas d'un patient ne pouvant être traité dans le cadre de l'ATU de cohorte, le prescripteur hospitalier peut, par l'intermédiaire du pharmacien d'établissement de santé, faire une demande d'ATU nominative auprès de l'ANSM.

Pour ce faire, le médecin hospitalier remplit le formulaire de demande d'autorisation temporaire d'utilisation nominative d'un médicament en justifiant la demande et en précisant l'anamnèse et les traitements déjà utilisés.

Le pharmacien remplit la partie qui lui est réservée sur le formulaire et le transmet par fax à :

ANSM Autorisations temporaires d'utilisation 143-147 bd Anatole France 93285 Saint Denis cedex Tel : 33(0) 1 55 87 36 24 Fax : 33(0) 1 55 87 34 02 atuinfhpep@ansm.sante.fr

Dans le cadre de ces ATU nominatives, le suivi des patients et la déclaration des effets indésirables doit être conforme aux procédures décrites dans ce Protocole d'Utilisation Thérapeutique et de recueil d'informations.

ANNEXES

Annexe A : Résumé des caractéristiques du produit dans le cadre de l'ATU de cohorte

Annexe B : Note d'information destinée au patient

Annexe C : Fiche de demande de protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations

Annexes D : Fiches de suivi médical :

- Fiche de demande d'accès au traitement
- Fiches de suivi
- Fiche d'arrêt de traitement
- Fiche de déclaration d'effet indésirable et/ou de signalement de grossesse

Annexe A : Résumé des caractéristiques du produit (RCP)

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 URSOFALK 250 mg/5 ml, suspension buvable

Table de conversion pour le gobelet doseur :

	volume	Acide ursodésoxycholique
1 gobelet doseur	= 5 ml	= 250 mg
$\frac{3}{4}$ gobelet doseur	= 3,75 ml	= 187,5 mg
$\frac{1}{2}$ gobelet doseur	= 2,5 ml	= 125 mg
$\frac{1}{4}$ 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 atresie 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 γ -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 budésone, 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 dapsons a également été rapportée.

Associations déconseillées

Les œstrogènes et les hypocholestérolémiantes 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 RENOUVELLEMENT 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.

Annexe B : Note d'information destinée au patient

Dans le cas où le patient est dans l'incapacité de prendre connaissance de cette information, celle-ci est donnée à son représentant légal ou, le cas échéant, à la personne de confiance qu'il a désignée.

A remettre au patient avant toute prescription

AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION DE COHORTE URSOFALK 250 mg/5 ml, suspension buvable

Votre médecin vous a proposé un traitement par URSOFALK 250 mg/5 ml, suspension buvable. Cette note a pour objectif de vous informer afin de vous permettre d'accepter le traitement qui vous est proposé en toute connaissance de cause. Elle comprend :

- 1) une information générale sur les Autorisations Temporaires d'Utilisation (ATU)
- 2) une information sur le URSOFALK 250 mg/5 ml, suspension buvable (notice destinée au patient)
- 3) les modalités de signalement des effets indésirables par le patient

1) Informations générales sur les Autorisations Temporaires d'Utilisation (ATU)

URSOFALK 250 mg/5 ml, suspension buvable est disponible dans le cadre d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) dite de cohorte accordée par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) le 02/01/2018. Il s'agit d'un dispositif qui permet la mise à disposition précoce en France d'un médicament ne disposant pas d'autorisation de mise sur le marché (AMM). La sécurité et l'efficacité de URSOFALK 250 mg/5 ml, suspension buvable dans la maladie dont vous souffrez sont d'ores et déjà fortement présumées.

Ce médicament n'ayant pas encore d'AMM en France, son utilisation dans le cadre de l'ATU est soumise à une procédure de surveillance étroite par l'ANSM portant notamment sur les effets indésirables qu'il peut provoquer.

L'utilisation du médicament et la surveillance de tous les patients traités se fait en conformité avec le Protocole d'Utilisation Thérapeutique (PUT) validé par l'ANSM. Des données concernant tous les patients traités seront collectées et transmises à l'ANSM tous les 12 mois. Un résumé de ces rapports est régulièrement publié par l'ANSM sur son site internet (www.ansm.sante.fr).

Confidentialité

Votre médecin devra remplir des documents qui permettront de recueillir des informations notamment sur la sécurité d'emploi de URSOFALK 250 mg/5 ml, suspension buvable lors de votre traitement. Toutes ces informations confidentielles seront transmises à INRESA et pourront faire l'objet d'un traitement informatisé. Sur tout courrier vous concernant, vous ne serez identifié que par les trois premières lettres de votre nom et les deux premières lettres de votre prénom, ainsi que par votre date de naissance. Les informations seront régulièrement transmises à l'ANSM qui assure une surveillance nationale de l'utilisation de URSOFALK 250 mg/5 ml, suspension buvable avec l'aide du Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) de Brest en charge du suivi national.

En application de la loi N°78-17 du 6 janvier 1978 modifiée, dite loi « Informatique et Libertés », vous pouvez à tout moment avoir accès, par l'intermédiaire de votre médecin, aux informations informatisées vous concernant et vous pourrez user de votre droit de rectification auprès de lui. Bien sûr, votre décision d'accepter un traitement par URSOFALK 250 mg/5 ml, suspension buvable est totalement libre et vous pouvez refuser le traitement si vous le souhaitez.

2) Informations sur URSOFALK 250 mg/5 ml, suspension buvable (notice destinée au patient)

Vous trouverez ci-après le texte de la notice destinée au patient, disponible également dans chaque boîte de médicament. Cette notice contient des informations importantes pour votre traitement et vous devez la montrer à tous les médecins que vous pouvez être amené à consulter

3) **Modalités de signalement des effets indésirables par le patient**

Le patient ou son représentant mandaté (parent d'un enfant, associations agréées sollicitées par le patient) peut déclarer les effets indésirables qu'il, ou son entourage, suspecte d'être liés à l'utilisation d'un ou plusieurs médicaments, y compris lors de la grossesse ou de l'allaitement.

Les cas d'abus, de mésusage, de pharmacodépendance, d'erreurs médicamenteuses et de surdosages font également l'objet d'une déclaration.

La déclaration doit-être faite le plus tôt possible après la survenue de l'évènement.

Afin de vous permettre de signaler cet effet indésirable et d'indiquer toutes les informations qui seront nécessaires pour son évaluation, vous trouverez ci-après un formulaire mis en place par l'ANSM et également disponible sur le site de l'ANSM : ansm.sante.fr

Une fois rempli, vous devrez l'envoyer par email ou par courrier au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez géographiquement et dont les coordonnées sont jointes.

Il est indispensable que l'ANSM et le réseau des CRPV puissent avoir accès à l'ensemble des données médicales vous concernant pour procéder à une évaluation du lien entre le médicament et l'effet indésirable que vous avez constaté. Aussi, il est important que vous puissiez joindre à ce formulaire tous les documents permettant de compléter votre signalement (comptes rendus d'hospitalisation, examens complémentaires...), sachant qu'ils seront utilisés dans le respect de la confidentialité.

Il est toutefois possible que ce que vous pensez être un effet indésirable soit en fait un nouveau symptôme de votre maladie, susceptible de modifier le diagnostic ou de nécessiter une modification de votre prise en charge. Dans tous les cas, nous vous encourageons à vous rapprocher de votre médecin pour qu'il vous examine et, le cas échéant, qu'il fasse lui-même la déclaration de l'effet indésirable. Vous pouvez également vous adresser à votre pharmacien afin qu'il déclare l'effet indésirable ou qu'il vous aide à remplir ce formulaire.

.

Notice destinée au patient

URSOFALK 250 mg/5 ml , suspension buvable

Acide ursodésoxycholique

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que URSOFALK 250 mg/5 ml, suspension buvable et dans quels cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre URSOFALK 250 mg/5 ml, suspension buvable ?
3. Comment prendre URSOFALK 250 mg/5 ml, suspension buvable ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver URSOFALK 250 mg/5 ml, suspension buvable ?
6. Contenu de l'emballage et autres informations.

1. QU'EST-CE QUE URSOFALK 250 MG/5 ML, SUSPENSION BUVABLE ET DANS QUELS CAS EST-IL UTILISÉ ?

L'acide ursodésoxycholique, la substance active d'URSOFALK 250 mg/5 ml, suspension buvable, est un acide biliaire naturel. Il est présent en petites quantités dans les sécrétions biliaires chez l'Homme.

URSOFALK 250 mg/5 ml, suspension buvable est indiqué dans le traitement de maladies hépatiques associées à la mucoviscidose chez les enfants âgés de 1 mois à 6 ans et les patients ne pouvant avaler les comprimés ou les gélules.

Classe pharmacothérapeutique : acide biliaire ; code ATC : A05AA.

Vous devez vous adresser à votre médecin si vous ne ressentez aucune amélioration ou si vous vous sentez moins bien.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT DE PRENDRE URSOFALK 250 MG/5 ML , SUSPENSION BUVABLE ?

Ne prenez jamais URSOFALK 250 mg/5 ml, suspension buvable :

- Si vous êtes allergique à la substance active ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament, mentionnés dans la rubrique 6.
- Si vous avez une inflammation aiguë de la vésicule ou des voies biliaires.
- Si vous souffrez d'une obstruction des voies biliaires (occlusion du canal cholédoque ou cystique).
- Si vous souffrez de fréquentes douleurs spasmodiques abdominales hautes (coliques biliaires).
- Si votre médecin a diagnostiqué un calcul biliaire calcifié.
- Si la capacité de votre vésicule biliaire à se contracter est altérée.
- Si votre enfant souffrez d'une obstruction des voies biliaires, même après une opération pour augmenter le flux biliaire (atrésie des voies biliaires).

Parlez-en à votre médecin même si vous avez été dans l'un de ces cas dans le passé.

Avertissements et précautions

URSOFALK 250 mg/5 ml, suspension buvable doit être utilisé sous le contrôle d'un médecin.

Votre médecin vérifiera régulièrement que votre foie fonctionne correctement, toutes les 4 semaines pendant les 3 premiers mois de traitement. Ensuite, la surveillance sera réalisée tous les 3 mois.

Informez immédiatement votre médecin si vous avez des diarrhées, car il est possible que cela nécessite une diminution de la dose ou une interruption du traitement avec URSOFALK 250 mg/5 ml, suspension buvable.

Autres médicaments et URSOFALK 250 mg/5 ml, suspension buvable

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament car l'effet de certains médicaments peut être modifié.

URSOFALK 250 mg/5 ml, suspension buvable peut diminuer l'effet des médicaments suivants :

- Colestyramine, colestipol (médicaments utilisés pour diminuer le taux de lipides dans le sang) ou des antiacides contenant de l'hydroxyde d'aluminium ou de la smectite (alumine) pour traiter les

brûlures d'estomac. Si vous prenez un médicament qui contient une de ces substances, sa prise doit être décalée de 2 heures au minimum avant ou après la prise d'URSOFALK 250 mg/5 ml, suspension buvable.

- Ciprofloxacine, dapsons (antibiotiques), nitrendipine (médicament pour le traitement de l'hypertension) et d'autres médicaments qui sont dégradés de manière similaire : il est possible que votre médecin modifie la dose de ces médicaments.

URSOFALK 250 mg/5 ml, suspension buvable peut modifier l'effet des médicaments suivants :

- Ciclosporine (médicament qui inhibe le système immunitaire). Si vous utilisez la ciclosporine, votre médecin doit mesurer la concentration de ciclosporine dans le sang. Si nécessaire, votre médecin effectuera un ajustement de la dose.
- Rosuvastatine (médicament pour le traitement de taux élevés de lipides dans le sang).

URSOFALK 250 mg/5 ml, suspension buvable avec des aliments, boissons et de l'alcool

Sans objet.

Grossesse, allaitement et fertilité

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

Grossesse

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

- Vous ne devez pas prendre ce médicament pendant la grossesse à moins que votre médecin pense que cela est absolument nécessaire. L'utilisation d'URSOFALK au cours des trois premiers mois de grossesse peut avoir des répercussions sur le fœtus.
- Faites un test de grossesse avant de prendre ce médicament.
- Utilisez une méthode efficace de contraception : les contraceptifs non-hormonaux (méthodes barrière) ou les contraceptifs oraux contenant de faibles doses d'œstrogènes sont recommandés.
- Ne prenez pas ce médicament si vous allaitez car le principe actif de ce médicament peut passer dans le lait maternel. Si un traitement par URSOFALK est nécessaire, arrêtez alors l'allaitement.

Allaitement

Il n'existe que quelques rares cas documentés de la prise d'URSOFALK 250 mg/5 ml, suspension buvable durant l'allaitement. Le taux d'acide ursodésoxycholique dans le lait maternel est très faible. Le risque d'effets secondaires pour les enfants nourris au lait maternel est négligeable.

Fertilité

Les études effectuées chez l'animal n'ont montré aucun effet de ce médicament sur la fertilité et la capacité à procréer. A ce jour, il n'y a aucun effet connu de ce médicament sur la fertilité et la capacité à procréer chez l'Homme.

Conduite de véhicules et utilisation de 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.

URSOFALK 250 mg/5 ml, suspension buvable contient des excipients à effets notoires

URSOFALK 250 mg/5 ml, suspension buvable contient des composés sodiques (carmellose sodique, chlorure de sodium, citrate de sodium, cyclamate de sodium).

3. COMMENT PRENDRE URSOFALK 250 MG/5 ML, SUSPENSION BUVABLE ?

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les instructions de cette notice ou les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

La dose quotidienne recommandée est de 20 à 25 mg d'acide ursodésoxycholique par kg de poids corporel répartie en 2 à 3 prises. Si besoin, votre médecin peut augmenter la dose journalière à 30 mg par kg de poids corporel.

Ouverture du flacon avec un bouchon avec une sécurité-enfant

Agitez bien le flacon fermé avant ouverture.

Appuyez fermement sur le dessus du bouchon et tournez simultanément vers la gauche pour ouvrir le flacon.

Chez l'enfant pesant moins de 10 kg, les doses individuelles doivent être prélevées avec une seringue, car les volumes inférieurs à 1,25 ml (1/4 de gobelet) ne peuvent pas être mesurés avec le gobelet doseur.

Utilisez une seringue de 2 ml avec une graduation de 0,1 ml. Veuillez noter que la boîte ne contient pas de seringue. Veuillez l'acheter chez votre pharmacien.

Administration de la dose avec une seringue :

1. Bien agiter le flacon avant l'ouverture.
2. Ouvrir le flacon en appuyant fermement sur le dessus du bouchon et en tournant simultanément vers la gauche
3. Verser une petite quantité de suspension buvable dans le gobelet doseur fourni.
4. Prélever un volume légèrement supérieur au volume nécessaire à l'aide de la seringue.
5. Eliminer les bulles d'air de la suspension buvable prélevée en tapotant la seringue.
6. Vérifiez que le volume prélevé correspond au volume requis et l'ajuster si nécessaire.
7. Refermez le flacon avec le bouchon en plastique
8. Administrez avec précaution le contenu de la seringue dans la bouche de votre enfant en dirigeant le liquide vers l'intérieur de sa joue.
9. Nettoyez le gobelet doseur à l'eau après chaque utilisation.

Ne pas prélever la suspension buvable directement dans le flacon.

Ne pas remettre la suspension buvable non utilisée de la seringue ou du gobelet doseur dans le flacon.

Jusqu'à 10 kg de poids corporel : posologie de 20 mg d'acide ursodésoxycholique/kg/jour
Doseur : seringue à usage unique

Poids corporel (kg)	URSOFALK 250 mg/5 ml Suspension (ml)	
	matin	soir
4 kg	0,8	0,8
4,5 kg	0,9	0,9
5 kg	1,0	1,0
5,5 kg	1,1	1,1
6 kg	1,2	1,2
6,5 kg	1,3	1,3
7 kg	1,4	1,4
7,5 kg	1,5	1,5
8 kg	1,6	1,6
8,5 kg	1,7	1,7
9 kg	1,8	1,8
9,5 kg	1,9	1,9
10 kg	2,0	2,0

Administration de la dose avec le gobelet doseur (à partir de 10 kg) :

1. Bien agiter le flacon avant l'ouverture.
2. Ouvrir le flacon en appuyant fermement sur le dessus du bouchon et en tournant simultanément vers la gauche
3. Verser la suspension buvable dans le gobelet doseur fourni.
4. Refermez le flacon avec le bouchon en plastique
5. Nettoyez le gobelet doseur à l'eau après chaque utilisation.

Exemple pour les patients de plus de 10 kg de poids corporel : posologie de 20-25 mg d'acide ursodésoxycholique/kg/jour

Poids Corporel (kg)	Posologie journalière en acide ursodésoxycholique (mg/kg de poids corporel)	Gobelet doseur* URSOFALK 250 mg/5 ml Suspension	
		matin	soir
11-12	21-23	½	½
13-15	21-23	½	¾
16-18	21-23	¾	¾
19-21	21-23	¾	1
22-23	22-23	1	1
24-26	22-23	1	1¼
27-29	22-23	1¼	1¼
30-32	21-23	1¼	1½
33-35	21-23	1½	1½
36-38	21-23	1½	1¾
39-41	21-22	1¾	1¾
42-47	20-22	1¾	2
48-56	20-23	2¼	2¼
57-68	20-24	2¾	2¾
69-81	20-24	3¼	3¼
82-100	20-24	4	4
>100		4½	4½

Table de conversion :

	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

Adressez-vous à votre médecin si vous avez l'impression que l'effet d'URSOFALK 250 mg/5 ml, suspension buvable est trop fort ou trop faible.

Si vous avez pris plus d'URSOFALK 250 mg/5 ml, suspension buvable que vous n'auriez dû

Des diarrhées peuvent survenir en cas de surdosage. En cas de diarrhées persistantes informez immédiatement votre médecin. En cas de diarrhées, vous devez veiller à un apport en liquide suffisant de manière à équilibrer la teneur en liquide et en sels (électrolytes).

Si vous oubliez de prendre URSOFALK 250 mg/5 ml, suspension buvable

Ne prenez pas une dose plus élevée à la prochaine prise mais poursuivez le traitement à la dose prescrite par votre médecin.

Si vous arrêtez de prendre URSOFALK 250 mg/5 ml, suspension buvable

Si vous voulez interrompre ou arrêter le traitement par URSOFALK 250 mg/5 ml, suspension buvable, parlez-en avant avec votre médecin.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde. Les effets indésirables suivants peuvent survenir avec ce médicament :

Fréquents (pouvant affecter plus de 1 personne sur 10) :

- Selles molles
- Diarrhée

Très rare (pouvant affecter moins de 1 personne sur 10 000) :

- Lors du traitement de la cholangite biliaire primitive : douleurs importantes au niveau supérieur droit du ventre et forte aggravation de la cholangite biliaire primitive (décompensation hépatique) qui régresse partiellement à l'arrêt du traitement
- Calcification des calculs biliaires
- Urticaire

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.ansm.sante.fr

En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. COMMENT CONSERVER URSOFALK 250 MG/5 ML, SUSPENSION BUVABLE ?

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage et le flacon après Exp. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

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

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. CONTENU DE L'EMBALLAGE ET AUTRES INFORMATIONS

Ce que contient URSOFALK 250 mg/5 ml, suspension buvable

La substance active est :

Acide ursodésoxycholique 250 mg
Dans 5 ml de suspension buvable

Les autres excipients sont : 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.

Ce médicament contient 1,5 mg d'acide benzoïque par ml. L'acide benzoïque peut accroître le risque ictère (jaunissement de la peau et des yeux) chez les nouveau-nés.

Ce médicament contient 10 mg de propylène glycol par ml. Si votre enfant a moins de 5 ans, demandez à votre médecin ou à votre pharmacien avant de lui administrer ce médicament, en particulier si le bébé reçoit d'autres médicaments contenant du propylène glycol ou de l'alcool.

Ce médicament contient 0,10 mmol (2.3 mg) de sodium par ml. Cette quantité doit être prise en compte en cas de régime sans sodium.

Qu'est-ce que URSOFALK 250 mg/5 ml, suspension buvable et contenu de l'emballage extérieur

URSOFALK 250 mg/5 ml, suspension buvable est une suspension homogène contenant des petites bulles d'air, blanche avec une odeur de citron.

URSOFALK 250 mg/5 ml, suspension buvable est disponible en boîte en carton contenant un flacon en verre brun de 250 ml et un gobelet doseur.

Titulaire et exploitant de l'Autorisation Temporaire d'Utilisation

INRESA

1 RUE JEAN MONNET
68870 BARTENHEIM

Fabricant

DR. FALK PHARMA GmbH
LEINENWEBERSTRASSE 5
79108 FREIBURG
ALLEMAGNE

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est :

01/2018

DÉCLARATION PAR LE PATIENT D'ÉVÉNEMENT(S) INDÉSIRABLE(S) LIÉ(S) AUX MÉDICAMENTS OU AUX PRODUITS DE SANTÉ

Les informations recueillies seront, dans le respect du secret médical, informatisées et communiquées au Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) et à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Ansm). Conformément aux articles 34 et 38 à 43 de la loi n° 78-17 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, **le CRPV veillera à préserver la confidentialité des données mentionnées sur cette déclaration en les anonymisant**. Par ailleurs, le patient dispose d'un droit d'accès auprès du CRPV, lui permettant d'avoir connaissance de la totalité des informations saisies le concernant et de corriger d'éventuelles données inexacts, incomplètes ou équivoques.

Déclaration à adresser au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez géographiquement.

Saisir le numéro du département (ex : 01)

<p style="background-color: yellow; text-align: center; margin-bottom: 5px;">Personne ayant présenté l'événement indésirable</p> <p>Nom <input style="width: 90%;" type="text"/></p> <p>Prénom <input style="width: 90%;" type="text"/></p> <p>E-mail <input style="width: 90%;" type="text"/></p> <p>Téléphone <input style="width: 90%;" type="text"/></p> <p>Adresse <input style="width: 90%;" type="text"/></p> <p>Code postal <input style="width: 20%;" type="text"/> Commune <input style="width: 70%;" type="text"/></p> <p>Sexe <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/> M</p> <p>Poids <input style="width: 20%;" type="text"/> Taille <input style="width: 20%;" type="text"/></p> <p>Date de Naissance <input style="width: 20%;" type="text"/> <input style="width: 20%;" type="text"/> <input style="width: 20%;" type="text"/></p> <p>Ou Age au moment de l'effet <input style="width: 20%;" type="text"/></p> <p style="background-color: yellow; text-align: center; margin-top: 5px;">Antécédents du patient</p>	<p style="background-color: yellow; text-align: center; margin-bottom: 5px;">Déclarant (si différent de la personne ayant présenté l'événement indésirable)</p> <p>Nom <input style="width: 90%;" type="text"/></p> <p>Prénom <input style="width: 90%;" type="text"/></p> <p>E-mail <input style="width: 90%;" type="text"/></p> <p>Téléphone <input style="width: 90%;" type="text"/></p> <p>Adresse <input style="width: 90%;" type="text"/></p> <p>Code postal <input style="width: 20%;" type="text"/> Commune <input style="width: 70%;" type="text"/></p> <div style="background-color: yellow; text-align: center; padding: 2px; margin: 5px 0;">Si la déclaration concerne un nouveau-né, comment a été pris le médicament :</div> <p>par le nouveau-né directement</p> <p>par la mère pendant l'allaitement</p> <p>par la mère durant la grossesse lors du <input style="width: 20%;" type="text"/> trimestre(s)</p> <p><small>si disponible, indiquer la date des dernières règles</small></p> <p>par le père</p>	<p style="background-color: yellow; text-align: center; margin-bottom: 5px;">Médecin traitant du patient ou autre professionnel de santé, de préférence celui ayant constaté l'événement indésirable</p> <p>Nom <input style="width: 90%;" type="text"/></p> <p>Prénom <input style="width: 90%;" type="text"/></p> <p>E-mail <input style="width: 90%;" type="text"/></p> <p>Téléphone <input style="width: 90%;" type="text"/></p> <p>Adresse <input style="width: 90%;" type="text"/></p> <p>Code postal <input style="width: 20%;" type="text"/> Commune <input style="width: 70%;" type="text"/></p> <p>Qualification <input style="width: 90%;" type="text"/></p>
--	--	--

	Médicament	N° Lot	Mode d'utilisation (orale, cutanée, nasale, ...)	Dose/jour utilisée	Début d'utilisation du médicament	Fin d'utilisation du médicament	Motif de l'utilisation du médicament
1							
2							
3							
5							
6							

Si vous utilisez d'autres médicaments, vous pouvez continuer la liste sur une autre feuille annexe

<p style="background-color: yellow; text-align: center; margin-bottom: 5px;">Événement indésirable</p> <p>Date de survenue</p> <p><small>Jour mois année</small></p> <p>Durée de l'effet <input style="width: 20%;" type="text"/></p> <p>Nature et description de l'effet : <i>Utiliser le cadre ci-après</i></p>	<p style="background-color: yellow; text-align: center; margin-bottom: 5px;">Evolution</p> <p>Guérison</p> <p>sans séquelle</p> <p>avec séquelles, lesquelles</p> <p>en cours</p> <p>Sujet non encore rétabli</p> <div style="background-color: yellow; text-align: center; padding: 2px; margin: 5px 0;">Conséquences sur la vie quotidienne (arrêt de travail, impossibilité de sortir de chez soi, ...)</div> <p>NON OUI</p> <p>Préciser :</p>
--	--

Description de l'événement indésirable et de son évolution

Bien décrire l'événement indésirable, les conditions de survenue (progressivement, du jour au lendemain, après le repas...), l'évolution en étant précis sur le déroulement des événements. Préciser également si :

- après la survenue de l'événement indésirable, un (ou plusieurs) médicament(s) ont été arrêtés (préciser lesquels)
- il y a eu disparition de l'événement après arrêt ou diminution de posologie du (ou des) médicament(s) (préciser lesquels)
- un ou plusieurs médicaments ont été repris (préciser lesquels) avec l'évolution de l'événement indésirable après reprise
- d'autres médicaments / produits (compléments alimentaires, phytothérapie ...) sont en cours d'utilisation ou ont été utilisés récemment.

Joindre une copie des documents médicaux disponibles (résultats d'examens biologiques, comptes rendus d'hospitalisation etc ...)

- Pour que votre signalement puisse être pris en compte, il est indispensable que soient indiqués au minimum le nom du médicament suspecté, la nature de l'événement indésirable, ainsi que l'âge, le sexe et le code postal de la personne ayant présenté ledit événement.
- Vous pouvez remplir cette fiche, vous-même directement ou via une association de patients, et l'adresser au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez géographiquement.

NB : Le signalement que vous effectuez à l'aide de cette fiche ne peut en aucun cas se substituer à une consultation médicale. En cas de doute sur les symptômes ressentis, leur évolution ou simplement pour avoir plus d'informations, il faut en parler à votre médecin. Le signalement n'a pas pour objectif d'obtenir une réparation des conséquences de l'événement indésirable, mais de contribuer à la surveillance des risques liés aux médicaments. Pour en savoir plus sur le système national de pharmacovigilance, consultez le site www.ansm.sante.fr.

Coordonnées des Centres Régionaux de Pharmacovigilance

Centre Régional de Pharmacovigilance	Département de résidence	Adresse	Téléphone / Adresse e-mail
AMIENS	02, 60, 80	CRPV, CHU Hôpital Sud, 80054 AMIENS CEDEX 01	03 22 08 70 96 pharmacovigilance@chu-amiens.fr
ANGERS	49, 53, 72	CRPV, CHRU, 4, rue Larrey, 49033 ANGERS CEDEX 01	02 41 35 45 54 pharmacovigilance@chu-angers.fr
BESANCON	25, 39, 70, 90	CRPV, CHR 2, Place St-Jacques Bt L, 25030 BESANCON CEDEX	03 81 21 83 99 pharmacovigilance@chu-besancon.fr
BORDEAUX	24, 33, 40, 47, 64, 97	CRPV, Hôpital Pellegrin, 33076 BORDEAUX CEDEX	05 56 98 16 07 pharmacovigilance@u-bordeaux2.fr
BREST	29, 56	CRPV, CHU Hôpital de la Cavale Blanche, Bd Tanguy Prigent, 29609 BREST CEDEX	02 98 34 79 75 crpv.brest@chu-brest.fr
CAEN	14, 50, 61	CRPV CHRU/Niveau 3, Avenue de la Côte de Nacre, CS30001 14033 CAEN CEDEX 09	02 31 06 46 72 pharmacovigilance@chu-caen.fr
CLERMONT-FERRAND	03, 15, 43, 63	CRPV, CHU-Centre de Biologie, 58, rue Montalembert BP 69 63003 CLERMONT-FERRAND CEDEX 01	04 73 75 48 31 pharmacovigilance@chu-clermontferrand.fr
DIJON	21, 58, 71, 89	CRPV, Pôle des Vigilances, 14 rue Paul Gaffarel, B.P. n°77908 21079 DIJON CEDEX	03 80 29 37 42 pharmacovigilance@chu-dijon.fr
GRENOBLE	38	CRPV, CHU Pavillon E, CS10217 38043 GRENOBLE CEDEX 09	04 76 76 51 45 pharmacovigilance@chu-grenoble.fr
LILLE	59, 62	CRPV, CHRU, 1 Place de Verdun 59045 LILLE CEDEX	03 20 96 18 18 pharmacovigilance@chru-lille.fr
LIMOGES	19, 23, 36, 87	CRPV, Hôpital Dupuytren, 2 avenue Martin Luther King, 87042 LIMOGES CEDEX	05 55 05 67 43 pharmacovigilance@chu-limoges.fr
LYON	01, 07, 26, 69, 73, 74	CRPV, Hospices civils de Lyon, 162 avenue Lacassagne Bt A 69424 LYON CEDEX 03	04 72 11 69 97 centre.pharmacovigilance@chu-lyon.fr
MARSEILLE	04, 2A, 2B, 13, 84	CRPV, Hôpital Sainte-Marguerite AP-HM, 270 Bd de Ste-Marguerite 13009 MARSEILLE CEDEX 09	04 91 74 75 60 marie-josephe.jean-pastor@ap-hm.fr
MONTPELLIER	11, 30, 34, 48, 66	CRPV, Hôpital Lapeyronie, 371 avenue du Doyen G.Giraud 34295 MONTPELLIER CEDEX 05	04 67 33 67 57 pharmacovigilance@chu-montpellier.fr
NANCY	54, 55, 57, 88	CRPV, Hôpital Central, 29 avenue du Maréchal de Lattre de Tassigny, 54035 NANCY CEDEX	03 83 85 27 60 crpv@chu-nancy.fr
NANTES	44, 85	CRPV CHR Hôtel-Dieu, Institut de biologie, 9 quai Moncoussu 44093 NANTES CEDEX 01	02 40 08 40 96 pharmacovigilance@chu-nantes.fr
NICE	05, 06, 83	CRPV, Pavillon Victoria, Hôpital de Cimiez 4, avenue Reine Victoria, CS 91179, 06003 NICE CEDEX 01	04 92 03 47 08 pharmacovigilance@chu-nice.fr
PARIS HEGP	75 (1, 14, 15, 16), 92	CRPV, HEGP, 20-40 rue Leblanc 75015 PARIS	01 56 09 39 88 crpv.hegp@egp.aphp.fr
PARIS HENRI MONDOR	77, 94	CRPV, Hôpital Henri Mondor, 51 avenue du Maréchal de Lattre de Tassigny 94010 CRETEIL CEDEX	01 49 81 47 00 pharmacovigilance.henri-mondor@hmn.aphp.fr
PARIS FERNAND-WIDAL	75 (2, 9, 10, 17, 18, 19), 78, 95	CRPV, Hôpital Fernand Widal, 200 rue du faubourg St-Denis 75475 PARIS CEDEX 10	01 40 05 43 34 pharmacovigilance.fwd@lrb.aphp.fr
PARIS PITIE-SALPETRIERE	75 (5, 8, 13), 28	CRPV, CHU Pitié-Salpêtrière, Service de Pharmacologie 47-83 Bd de l'Hôpital 75013 PARIS	01 42 16 16 79 pharmacovigilance@psl.aphp.fr
PARIS SAINT-ANTOINE	75 (3, 4, 11, 12, 20), 93	CRPV, 184, rue du faubourg St-Antoine, 75571 PARIS CEDEX 12	01 43 47 54 69 pharmacovigilance.huep@sat.aphp.fr
PARIS COCHIN-PORT ROYAL	75 (6, 7), 91	CRPV, Gpe Hospitalier Cochin, bât Lavoisier, 27 rue du faubourg Saint Jacques, 75014 PARIS	01 58 41 34 79 / 01 43 35 59 16 pvigilance.bavoux@cch.aphp.fr
POITIERS	16, 17, 79, 86	CRPV, CHRU Pavillon.Le Blaye, Secteur Nord N°6 BP 577 86021 POITIERS CEDEX	05 49 44 44 53 pharmacovigilance@chu-poitiers.fr
REIMS	8, 10, 51, 52	CRPV, Hôpital Robert Debré, Avenue du Général Koenig 51092 REIMS CEDEX	03 26 78 77 80 pharmacovigilance@chu-reims.fr
RENNES	22, 35	CRPV CHRU Hôpital Pontchaillou, 2 rue Henri Le Guilloux 35033 RENNES CEDEX 09	02 99 28 24 26 pharmacovigilance@chu-rennes.fr
ROUEN	27, 76	CRPV, Institut de Biologie clinique, Hôpital Charles Nicolle 76031 ROUEN CEDEX	02 32 88 90 79 pharmacovigilance@chu-rouen.fr
SAINT-ETIENNE	42	CRPV, CHU Hôpital Nord, Bt A Niveau 0, avenue Albert Raimond, 42055 SAINT-ETIENNE CEDEX 02	04 77 12 77 37 pharmacovigilance@chu-st-etienne.fr
STRASBOURG	67, 68	CRPV, Hôpital Civil, 1 place de l'Hôpital, BP 426 67091 STRASBOURG CEDEX	03 88 11 64 80 pharmacovigilance@chru-strasbourg.fr
TOULOUSE	9, 12, 31, 32, 46, 65, 81, 82	CRPV, CHU-Faculté de Médecine, 37 allées Jules Guesde 31000 TOULOUSE	05 61 25 51 12 pharmacovigilance@chu-toulouse.fr
TOURS	18, 37, 41, 45	CRPV, CHRU, 2 Bd Tonnellé 37044 TOURS CEDEX 09	02 47 47 37 37 crpv@chu-tours.fr

ANNEXE C : Fiche de demande de protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations

*A compléter par un professionnel de santé et à envoyer à INRESA
par fax au 03 89 70 78 65 ou par mail à info@inresa.fr*

*Le Protocole d'Utilisation Thérapeutique est aussi disponible sur le site de l'ANSM :
<http://ansm.sante.fr/>*

DEMANDEUR	ETABLISSEMENT
Nom, prénom :	Nom : _____
Médecin <input type="checkbox"/>	Adresse : _____
Pharmacien <input type="checkbox"/>	_____
Autre <input type="checkbox"/>	_____
Service/département	_____
	tél : _____
	fax : _____
	email : _____
DOCUMENTATION	
Documentation envoyée uniquement par voie électronique	
Protocole d'Utilisation Thérapeutique	<input type="checkbox"/>
Note d'information au patient et fiches de suivi correspondantes	<input type="checkbox"/>
<p>Date : </p> <p>Signature</p>	<p>Cachet du Demandeur</p>

ANNEXES D : Fiches de suivi médical

- Fiche de demande d'accès au traitement
- Fiches de suivi de traitement
- Fiche d'arrêt de traitement
- Fiche de déclaration d'effet indésirable et/ou de signalement de grossesse

FICHE DE DEMANDE D'ACCES AU TRAITEMENT ATUc URSOFALK 250 MG/5 ML SUSPENSION BUVABLE	Page 1/1
A compléter et à envoyer à INRESA par fax au 03 89 70 78 65 ou par mail à info@inresa.fr	

IDENTIFICATION DU PATIENT Initiales du patient : <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> (3 premières lettres nom / 2 premières lettres prénom) Date de naissance : <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> (JJMM/AAAA) Sexe : M <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/> Poids : <input type="text"/> kg	INRESA Demande acceptée <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non Numéro d'ATU de cohorte : <input type="text"/> Si refus, motif <input type="text"/> Date et signature
--	--

INFORMATIONS PATIENT Pathologie hépatobiliaire associée à la mucoviscidose <input type="checkbox"/> Autre : <input type="text"/> Patient de moins de 6 ans ou ne pouvant avaler les formes solides <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non Absence de contre-indication à un traitement par URSOFALK* <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non Contraception* <input type="checkbox"/> hormonale <input type="checkbox"/> non hormonale <input type="checkbox"/> non applicable *Cf Résumé des caractéristiques du produit (annexe A)

PRISE EN CHARGE DE LA PATHOLOGIE HEPATO-BILIAIRE Le patient est déjà sous URSOFALK 250 mg/5 ml Suspension <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non Date de début du traitement <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> (JJMM/AAAA) ATUn, n° : <input type="text"/> Posologie : <input type="text"/> mg par jour Autres traitements de la pathologie hépato-biliaire												
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 33%;">Produit</th> <th style="width: 33%;">Posologie</th> <th style="width: 33%;">Date début de traitement</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td> </td><td> </td><td> </td></tr> <tr><td> </td><td> </td><td> </td></tr> <tr><td> </td><td> </td><td> </td></tr> </tbody> </table>	Produit	Posologie	Date début de traitement									
Produit	Posologie	Date début de traitement										

EXAMENS PREALABLES A LA MISE EN ROUTE DU TRAITEMENT Bilan hépatique <input type="checkbox"/> normal <input type="checkbox"/> anormal, préciser : <input type="text"/>

Pharmacien	Prescripteur
Nom, Prénom : Hôpital : Tél. : Fax. : Email : Date et signature	Nom, Prénom : Spécialité : Hôpital : Service : Tél. : Fax. : Email : Date et signature

FICHE DE SUIVI DE TRAITEMENT Date : <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	Page 1/1
ATUc URSOFALK 250 MG/5 ML SUSPENSION A 1 et 3 mois, puis tous les 6 mois	
<i>A compléter et à envoyer à INRESA par fax au 03 89 70 78 65 ou par mail à info@inresa.fr</i>	

IDENTIFICATION DU PATIENT Initiales du patient : <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <small>(3 premières lettres nom / 2 premières lettres prénom)</small>	N° d'ATU de cohorte : _____
---	------------------------------------

RENSEIGNEMENT SUR LE TRAITEMENT												
Posologie : _____ mg par jour Si modification motif : _____												
Arrêt du traitement <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non Date d'arrêt <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> En cas d'arrêt, remplir la fiche d'arrêt de traitement.												
Si la modification ou l'arrêt du traitement sont dus à un effet indésirable, remplir la fiche de déclaration des effets indésirables.												
Autres traitements de la pathologie hépato-biliaire (si différent de la visite précédente)												
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 30%;">Produit</th> <th style="width: 40%;">Posologie</th> <th style="width: 30%;">Date début de traitement</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td> </td><td> </td><td> </td></tr> <tr><td> </td><td> </td><td> </td></tr> <tr><td> </td><td> </td><td> </td></tr> </tbody> </table>	Produit	Posologie	Date début de traitement									
Produit	Posologie	Date début de traitement										
Bilan hépatique normal <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non, préciser :												

TOLERANCE
Effets indésirables oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>
En cas d'effet indésirable, remplir la fiche de déclaration d'effet indésirable en annexe.

Pharmacien	Prescripteur
Nom, Prénom : Hôpital : Tél. : Fax. : Email : Date et signature :	Nom, Prénom : Spécialité : Hôpital : Service : Tél. : Fax. : Email : Date et signature

FICHE D'ARRET DE TRAITEMENT Date : _ _ _ _ _ _	Page 1/1
ATUc URSOFALK 250 MG/5 ML SUSPENSION	
<i>A compléter et à envoyer à INRESA par fax au 03 89 70 78 65 ou par mail à info@inresa.fr</i>	

<p>IDENTIFICATION DU PATIENT</p> <p>Initiales du patient : _ _ _ _ (3 premières lettres nom / 2 premières lettres prénom) N° ATU : _____</p>
<p>INFORMATIONS CLINIQUES</p> <p>Date de début de traitement _ _ _ _ _ _ (JJ/MM/AA) Date de fin de traitement _ _ _ _ _ _ Posologie à l'arrêt du traitement : ____ mg/kg de poids corporel par jour Motif de l'arrêt :</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Utilisation d'une autre forme orale <input type="checkbox"/> Effet thérapeutique non satisfaisant <input type="checkbox"/> Progression de la maladie <input type="checkbox"/> Souhait du patient d'arrêter le traitement <input type="checkbox"/> Patient perdu de vue, date de la dernière visite _ _ _ _ _ _ <input type="checkbox"/> Effet indésirable lié à URSOFALK 250 mg/5 ml Suspension, compléter la "Fiche de déclaration d'effet indésirable" en annexe <input type="checkbox"/> Décès : Préciser la date : _ _ _ _ _ _ Décès suspecté être lié au traitement par URSOFALK 250 mg/5 ml Suspension <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non Si oui, compléter la "Fiche de déclaration d'effet indésirable" en annexe <input type="checkbox"/> Grossesse Si la patiente a débuté une grossesse, compléter la "Fiche de signalement de grossesse" en annexe et la faxer à la cellule INRESA <input type="checkbox"/> Evolution favorable de la maladie <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> Autre raison, préciser :

Médecin prescripteur	
Nom, Prénom :	
Spécialité :	
Hôpital :	
Service :	
Tél. :	Fax. :
Email :	
Date et signature	

**DECLARATION D'EFFET INDESIRABLE
GRAVE ET/OU SIGNALEMENT DE GROSSESSE
URSOFALK 250 MG/5 ML SUSPENSION**

Page 1/3

A compléter par un professionnel de santé et à envoyer à INRESA par fax au 03 89 70 78 65 ou par mail à info@inresa.fr, IMMEDIATEMENT POUR TOUT EFFET INDESIRABLE GRAVE OU TOUT EFFET INDESIRABLE INATTENDU

NOTIFICATEUR

Nom : _____ Prénom : _____
Hôpital : _____
Spécialité : _____ Service : _____
Adresse : _____ Tél. : _____
_____ Fax. : _____
_____ Email : _____
Date : |_|_| |_|_| |_|_| Signature : _____

PATIENT

Initiales du patient : |_|_|_| |_|_| (3 premières lettres nom / 2 premières lettres prénom)
N° ATU : _____
Date de naissance : |_|_| | |_|_| | |_|_|
Sexe : M F Poids : _____ kg

SIGNALEMENT D'UNE GROSSESSE

Date de début : |_|_| | |_|_| | |_|_|
Coordonnées du médecin qui suit la grossesse
Nom, prénom : _____
Tél : _____
Adresse : _____

Antécédents médicaux pertinents : _____

AUTRES TRAITEMENTS EN COURS

Nom du médicament	Voie	Posologie	Date de début	Indication
1				
2				
3				
4				
5				

Médicament suspecté : _____

Si URSOFALK 250 mg/5 ml Suspension est suspecté, information sur le traitement

Date de début du traitement (jj/mm/aa) : |_|_| |_|_| |_|_|

N° de lot : _____ Posologie : ____ g/jour ____ x par semaine

DESCRIPTION

Intensité¹ : |_| Date de début |_|_| |_|_| |_|_| Date de fin |_|_| |_|_| |_|_|

Durée approximative (jour, heure, minute) : _____

Description : diagnostic, symptômes, chronologie, évolution, complication, joindre tout document jugé pertinent (comptes rendus, examens complémentaires...)

GRAVITE	EVOLUTION
<input type="checkbox"/> décès, préciser la cause : _____	<input type="checkbox"/> guérison sans séquelle <input type="checkbox"/> guérison avec séquelle(s), préciser : _____
<input type="checkbox"/> mise en jeu du pronostic vital <input type="checkbox"/> incapacités ou invalidités importantes ou durables <input type="checkbox"/> hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation <input type="checkbox"/> anomalie/malformation congénitale <input type="checkbox"/> effet que vous jugez pertinent de déclarer : _____	<input type="checkbox"/> sujet non encore rétabli <input type="checkbox"/> inconnue <input type="checkbox"/> décès

¹ : 1 légère, 2 modérée, 3 sévère

