ANSM - Mis à jour le : 06/05/2021

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

ACIDE URSODESOXYCHOLIQUE TEVA 250 mg, comprimé pelliculé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Acide ursodésoxycholique..... 250,00 mg

Pour un comprimé pelliculé.

Excipient à effet notoire : un comprimé contient 2,00 mg de glucose anhydre.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimé pelliculé blanc, rond, biconvexe, avec une barre de cassure sur une face.

La barre de cassure permet seulement de faciliter la prise du comprimé, elle ne le divise pas en doses égales.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Cholestase

- Cirrhose biliaire primitive.
- Cholangite sclérosante primitive.
- Cholestase chronique de la mucoviscidose.
- Cholestase intrahépatique familiale progressive de type III.
- Cholestase gravidique symptomatique.
- Troubles hépatobiliaires associés à la mucoviscidose chez l'enfant âgé de 6 ans à 18 ans.

Lithiase

- Lithiase biliaire du syndrome LPAC (Low phospholipid Associated Cholethiasis).

- Lithiase biliaire cholestérolique symptomatique : au sein d'une vésicule non scléro-atrophique, à paroi normale, symptomatique, chez les patients présentant une contre-indication à la chirurgie.

4.2. Posologie et mode d'administration

Mode d’administration

Voie orale.

Posologie

Cholestase

La posologie initiale est de l'ordre de 13 à 15 mg/kg/jour. Il est recommandé d'augmenter progressivement la dose par paliers pour obtenir la posologie optimale après 4 et 8 semaines de traitement sans dépasser la posologie de 20 mg/kg/jour dans la cholangite sclérosante primitive (voir section 4.4 mises en garde spéciales et précautions d’emploi).

Cirrhose biliaire primitive : 13 à 15 mg/kg/jour.

Cholangite sclérosante primitive : 15 à 20 mg/kg/jour. Ne pas dépasser la posologie de 20 mg/kg/jour.

Cholestase chronique de la mucoviscidose : 20 à 30 mg/kg/jour.

Cholestases génétiques : 20 à 30 mg/kg/jour.

Cholestase gravidique symptomatique : 10 à 20 mg/kg/jour en traitement continu jusqu'à l'accouchement. La posologie quotidienne maximale dans la cholestase gravidique ne doit pas dépasser 1000 mg/jour, répartie en 2 prises, matin et soir, au moment des repas.

Enfant ayant une mucoviscidose âgé de 6 à 18 ans :20 mg/kg/jour à répartir en 2 à 3 prises avec augmentation de la posologie à 30 mg/kg/jour, si nécessaire.

Lithiase biliaire cholestérolique :

La posologie recommandée est de l'ordre de 5 à 10 mg/kg/jour, en fonction du poids du patient.

Il est recommandé de prendre le traitement soit en une prise le soir, soit en deux prises, matin et soir.

4.3. Contre-indications

- Cholécystite aigüe.
- Angiocholite.
- Obstruction complète des voies biliaires.
- Vésicule scléro-atrophiques.
- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Echec de l'hépato-porto-entérostomie ou absence de la restauration d’un flux biliaire chez l’enfant ayant une atrésie des voies biliaires.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Un essai clinique au long court comparant l'AUDC à forte dose (28 à 30 mg/kg/jour) à un placebo a montré un risque plus élevé d'échecs thérapeutiques cumulés (décès, transplantation, varices, cirrhose) chez des patients avec cholangite sclérosante primitive à un stade avancé. De tels échecs n'ont pas été observés à des posologies inférieures. En conséquence, la posologie maximale recommandée de 20 mg/kg/jour ne doit pas être dépassée.

Précautions particulières d'emploi :

En cas d'administration conjointe de cholestyramine, pour traiter le prurit, il conviendra de respecter un intervalle de 4 h au minimum entre la prise de cholestyramine et celle d'acide ursodésoxycholique (Voir rubrique 4.5).

Au cours des 3 premiers mois de traitement, les tests fonctionnels hépatiques (ASAT, ALAT, Gamma GT) doivent être contrôlés toutes les 4 semaines puis tous les 3 mois. Outre l'identification des patients répondeurs et non répondeurs, cette surveillance permettra la détection précoce d'une éventuelle dégradation de la fonction hépatique, notamment chez les patients avec CBP mis sous traitement à un stade avancé de la maladie.

Une interruption du traitement doit être envisagée si une augmentation considérée comme cliniquement significative des paramètres ci-dessus survient chez des patients dont la fonction hépatique antérieure était stable.

Chez les patients traités avec l’acide ursodésoxycholique, des précautions doivent être prises pour maintenir le flux biliaire.

Il est recommandé de diminuer la posologie, en cas de survenue de diarrhée.

L'efficacité du traitement de la lithiase biliaire doit être vérifiée par échographie ; il est conseillé d'arrêter le traitement en l'absence d'efficacité (disparition des calculs) au bout de 6 mois.

Excipients

Sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c.-à-d. qu’il est essentiellement « sans sodium ».

Glucose

Les patients présentant un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladie héréditaire rare) ne doivent pas prendre ce médicament.

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

Associations déconseillées

+ Cholestyramine : diminution de l'effet des acides biliaires qui sont fixés par la cholestyramine et éliminés. La prise de cholestyramine doit être séparée de celle de l'acide ursodésoxycholique d'un intervalle de temps de 4 heures (voir rubrique 4.4).

Associations à prendre en compte

+ **Ciclosporine :** risque de variations des concentrations sanguines de ciclosporine.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Compte tenu des données cliniques limitées d'exposition au cours du 1er trimestre de la grossesse, l'utilisation de l'acide ursodéoxycholique est envisageable si l'absence de traitement met en jeu le pronostic hépatique. Au cours des 2ème et 3ème trimestres, l'utilisation de l'acide ursodésoxycholique est possible en raison de données cliniques plus nombreuses.

Allaitement

Il y a très peu de données publiées sur l'acide ursodésoxycholique et l'allaitement mais aucun évènement n'est signalé à ce jour chez un petit effectif d'enfants allaités. L'utilisation pendant l'allaitement est donc envisageable.

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

Sans objet.

4.8. Effets indésirables

Les effets secondaires sont cités ci-dessous, listés par classe organe et par fréquence. Les fréquences sont définies en très fréquent (? 1/10), fréquent (? 1/100 à 1/10), peu fréquent (? 1/1 000 à 1/100), rare (1/10 000 à 1/1 000), très rare (1/10 000) fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Affections gastro-intestinales

Fréquents : selles pâteuses, diarrhée.

Très rares : douleur de l'hypochondre droit lors du traitement d'une cirrhose biliaire primitive.

Affections hépatobiliaires

Très rares : calculs biliaires calcifiés, décompensation de cirrhose hépatique, partiellement régressive à l'arrêt du traitement, en cas d'instauration du traitement d'une cirrhose biliaire primitive à un stade avancé.

Fréquence indéterminée : ictère (ou aggravation d’un ictère préexistant).

Investigations

Fréquence indéterminée : augmentation des ALAT, augmentation des ASAT, augmentation du taux sanguin de la phosphatase alcaline, augmentation du taux sanguin de la bilirubine, augmentation des Gamma GT, augmentation des enzymes hépatiques, anomalie des tests fonctionnels hépatiques, augmentation des transaminases.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Très rares : urticaire.

Déclaration des effets indésirables suspectés

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

4.9. Surdosage

En cas de surdosage, une diarrhée peut être observée. Avec l'augmentation de la dose administrée, l'absorption de l'acide ursodésoxycholique diminue et son excrétion fécale augmente. La survenue d'autres symptômes est peu probable.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : ACIDE BILIAIRE (A : appareil digestif et métabolisme), code ATC : A05AA02.

L'acide ursodésoxycholique est un acide biliaire naturel présent en très faible quantité chez l'homme. Contrairement aux acides biliaires endogènes (acide chénodésoxycholique, cholique, déoxycholique et lithocholique), l'acide ursodésoxycholique est très hydrophile et dépourvu de propriétés détergentes.

L'acide ursodésoxycholique exerce un effet sur la circulation entérohépatique des acides biliaires endogènes : augmentation de leur sécrétion biliaire, inhibition de leur réabsorption active par l'intestin, diminution de leur concentration sanguine. L'administration orale d'acide ursodésoxycholique chez l'homme modifie la composition de la bile en acides biliaires ; l'acide ursodésoxycholique devient l'acide biliaire principal et remplace les acides biliaires hydrophobes endogènes potentiellement toxiques pour les hépatocytes et les cholangiocytes, en facilitant leur élimination.

En modifiant la composition de la bile et des sels biliaires hydrophobes, l'acide ursodésoxycholique protège les hépatocytes et les cholangiocytes de la cytotoxicité des acides biliaires endogènes et inhibe l'apoptose des hépatocytes. Ces effets démontrés expérimentalement, peuvent contribuer à expliquer le rôle préventif de l'acide ursodésoxycholique sur le développement de la fibrose, notamment dans la cirrhose biliaire primitive.

Dans la cirrhose biliaire primitive, l'acide ursodésoxycholique exerce un effet sur les paramètres biologiques : diminution de la bilirubinémie, de l'activité sérique des phosphatases alcalines, des ? GT, des transaminases et des concentrations sériques des IgM et IgG. L'acide ursodésoxycholique retarde l'évolution de la maladie en particulier lorsqu'il est prescrit aux stades précoces.

Dans la cholangite sclérosante primitive, l'acide ursodésoxycholique exerce un effet sur les paramètres biologiques : diminution de la bilirubinémie, de l'activité sérique des phosphatases alcalines, des ? GT, et des transaminases mais il n'est pas démontré qu'il puisse modifier l'évolution de ce cette pathologie.

Dans la cholestase chronique de la mucoviscidose, l'acide ursodésoxycholique exerce un effet sur les paramètres biologiques : diminution de la bilirubinémie, de l'activité sérique des phosphatases alcalines et des transaminases.

Dans la cholestase gravidique, l'acide ursodésoxycholique améliore le prurit, diminue la bilirubinémie, l'activité sérique des transaminases ainsi que le taux d'acides biliaires.

Dans la cholestase intrahépatique familiale progressive type III l'acide ursodésoxycholique exerce un effet sur les paramètres biologiques : diminution de la bilirubinémie, de l'activité sérique des phosphatases alcalines et transaminases.

La cholestase intrahépatique familiale et la lithiase cholesterolique intrahépatique du syndrome LPAC sont généralement dues aux mutations du gène ABCB4/MDR3.

Population pédiatrique

Mucoviscidose

Il existe des données cliniques datant de plus de 10 ans sur le traitement par l’acide ursodésoxycholique chez des patients pédiatriques souffrant de troubles hépatobiliaires associés à la mucoviscidose.

Il a été montré que le traitement par l’acide ursodésoxycholique peut réduire la prolifération des canaux biliaires, arrête la progression des dommages histologiques et pourrait même restaurer les modifications hépatobiliaires lorsque le traitement est instauré à un stade précoce de la maladie.

Afin d’optimiser l’efficacité du traitement, l’utilisation de l’acide ursodésoxycholique doit être initiée dès la confirmation du diagnostic de troubles hépatobiliaires associés à la mucoviscidose.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

L'acide ursodésoxycholique est absorbé passivement au niveau de l'intestin grêle. Son absorption dépend de la dissolution par solubilisation dans les micelles mixtes d'acides biliaires endogènes. L'extraction hépatique du premier passage est de 50 à 60 %. Au niveau du foie, l'acide ursodésoxycholique est conjugué à la glycine et à la taurine. Pour des doses ingérées de 10 à 15 mg/kg/jour, l'acide ursodésoxycholique constitue 50 à 70 % de l'ensemble des acides biliaires circulants.

La demi-vie d'élimination est de l'ordre de 3 à 5 jours.

L'acide ursodésoxycholique est principalement excrété dans les selles, la voie rénale étant une voie mineure d'élimination.

5.3. Données de sécurité préclinique

Des études menées en administration aiguë dans trois espèces animales (rat, souris, chien) n'ont pas mis en évidence d'effet inattendu. Des études de toxicité subaiguës et chroniques ont été menées chez le rat et le singe. Dans les deux espèces, des effets hépatotoxiques, avec des modifications fonctionnelles et morphologiques, ont été observés à des doses très supérieures à celles utilisées en thérapeutique.

Les données obtenues lors des études *in vitro* et *in vivo* n'ont pas mis en évidence de potentiel mutagène, génotoxique ou cancérigène.

Dans le cadre des études non cliniques de reproduction et de fertilité (rat, souris, lapin), des effets ont été observés à des doses très largement supérieures aux doses préconisées en thérapeutique et s'avèrent sans signification pertinente pour la clinique humaine.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Noyau du comprimé : Amidon de maïs, laurilsulfate de sodium, povidone, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium.

Pelliculage : dioxyde de titane (E171), glucose anhydre, hypromellose, propylène glycol.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans

6.4. Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

20, 30 ou 60 comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

TEVA SANTE
100-110, ESPLANADE DU GENERAL DE GAULLE
92931 PARIS LA DEFENSE CEDEX

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

- 34009 223 342 9 5 : 20 comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium)
- 34009 223 343 5 6 : 30 comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium)
- 34009 223 344 1 7 : 60 comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium)

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

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I