ANSM - Mis à jour le : 22/04/2025

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

URSOLVAN 200 mg, gélule

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Acide ursodésoxycholique ..... 200 mg

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Lithiase biliaire cholestérolique

Lithiases vésiculaires pauci ou asymptomatiques, radiotransparentes, d'un diamètre inférieur à 15 mm, au sein d'une vésicule fonctionnelle (attestée par cholécystographie orale), chez les patients présentant une contre-indication majeure à la chirurgie.

Hépatopathies cholestatiques chroniques

En particulier cholangite biliaire primitive, cholangite sclérosante, atteinte hépatique de la mucoviscidose.

Population pédiatrique

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

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Adultes

Lithiase biliaire cholestérolique :

La posologie moyenne conseillée est de 10 mg/kg (au cours ou après du repas du soir) afin de limiter les propriétés lithogéniques de la bile ; la durée de traitement permettant la dissolution des calculs est d'au moins 4 à 6 mois, selon la taille initiale des calculs, et peut aller jusqu'à 24 mois, sans interruption. Le traitement doit être poursuivi pendant 3 à 4 mois après que la dissolution complète des calculs a été confirmée par échographie. Cependant, le traitement ne peut excéder 2 ans. La posologie peut être adaptée par le médecin si il le juge nécessaire.

Hépatopathies cholestatiques chroniques :

La posologie optimale 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.

Dans les hépatopathies cholestatiques compliquant la mucoviscidose, la dose optimale est de l'ordre de 20 mg/kg/jour.

La dose journalière est à répartir en deux ou trois prises au moment des repas.

Les posologies recommandées selon l'indication sont décrites dans le tableau ci-après. Le nombre de gélules indiqué est calculé en fonction du poids corporel.

poids corporel (kg)	**Lithiase biliaire cholestérolique (10 mg/kg; en 2 ou 3 prises/jour)**	**Hépatopathies cholestatiques chroniques (13-15 mg/kg; en 2 prises par jour)**
47 – 62	3 gélules/jour	4 gélules/jour
63 – 78	4 gélules/jour	5 gélules/jour
79 – 93	4 gélules/jour	6 gélules/jour
94 – 109	5 gélules/jour	7 gélules/jour
? 110	6 gélules/jour	8 gélules/jour

Population pédiatrique

Enfants âgés de 6 ans à moins de 18 ans souffrant de mucoviscidose : 20 mg/kg/jour à répartir en 2 à 3 prises. La posologie pourra être augmentée jusqu'à 30 mg/kg/j, si nécessaire.

Les posologies recommandées pour le traitement des troubles hépatobiliaires associés à la mucoviscidose sont décrites dans le tableau ci-après. Le nombre de gélules indiqué est calculé en fonction du poids corporel.

poids corporel (kg)	**Troubles hépatobiliaires associés à la mucoviscidose (20 mg/kg; en 2 ou 3 prises/jour)**
20 – 29	3 gélules/jour
30 – 39	4 gélules/jour
40 – 49	5 gélules/jour
50 – 59	6 gélules/jour
60 - 69	7 gélules/jour
70 – 79	8 gélules/jour
80 – 89	9 gélules/jour
90 – 99	10 gélules/jour
100 – 109	11 gélules/jour
? 110	11 gélules/jour

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active, aux acides biliaires ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 ;

- Inflammation aiguë de la vésicule biliaire ou des voies biliaires ;

- Occlusion des voies biliaires (occlusion du cholédoque ou du canal cystique) ;
- Fréquents épisodes de colique hépatique ;
- Calculs biliaires calcifiés radio-opaques ;
- Diminution de la contractilité de la vésicule biliaire ;
- Echec d'une porto-entérostomie ou absence de rétablissement d'un flux biliaire de bonne qualité chez les enfants ayant une atrésie biliaire.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde spéciales

Le traitement par Ursolvan doit être surveillé par un médecin.

Il est conseillé d'éviter d'utiliser Ursolvan chez les patients présentant des coliques biliaires fréquentes, des infections biliaires, des atteintes pancréatiques graves ou des maladies intestinales qui peuvent altérer la circulation entéro-hépatique des acides biliaires (résection de l'iléon et iléostomie, iléite régionale, etc.).

Au cours des 3 premiers mois de traitement, le médecin doit surveiller les paramètres de la fonction hépatique ASAT, ALAT et ?-GT toutes les 4 semaines, puis tous les 3 mois. Outre qu'elle met en évidence les répondeurs et les non-répondeurs chez les patients traités pour une cholangite biliaire primitive, cette surveillance pourrait aussi permettre de détecter précocement une éventuelle détérioration de la fonction hépatique, en particulier chez les patients à un stade avancé de cholangite biliaire primitive.

Précautions d'emploi

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

Afin d'évaluer le progrès thérapeutique et de détecter au plus vite une calcification des calculs biliaires, suivant la taille du calcul, il est nécessaire de contrôler la vésicule biliaire (cholécystographie orale) par une vue d'ensemble et des vues de l'occlusion en position debout et allongée (contrôle échographique) 6 à 10 mois après le début du traitement.

Si la vésicule biliaire ne peut être visualisée sur les radiographies, ou en cas de calculs biliaires calcifiés, de diminution de la contractilité de la vésicule biliaire ou en cas d'épisodes fréquents de colique hépatique, l'acide ursodésoxycholique ne doit pas être utilisé.

Les femmes traitées par Ursolvan pour une dissolution de calculs biliaires doivent utiliser une méthode contraceptive non-hormonale efficace, car les contraceptifs hormonaux peuvent augmenter la lithiase biliaire (voir rubriques 4.5 et 4.6).

En cas d'utilisation pour le traitement de stades avancés de cholangite biliaire primitive :

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

Chez les patients avec une cholangite biliaire primitive, dans de rares cas, les symptômes cliniques peuvent s'aggraver au début du traitement, par exemple, les démangeaisons peuvent augmenter. Dans ce cas, la posologie d'Ursolvan doit être réduite à une seule gélule dosée à 200 mg par jour puis la posologie est réaugmentée progressivement comme mentionné dans la rubrique 4.2.

Éviter l'association avec des médicaments qui augmentent l'élimination biliaire du cholestérol ou qui peuvent être à l'origine d'atteintes hépatiques (voir rubrique 4.5).

Si des diarrhées apparaissent, la posologie doit être réduite. En cas de diarrhées persistantes, le traitement sera interrompu.

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

Ursolvan ne doit pas être administré en même temps que la colestyramine, le colestipol ou des antacides contenant de l'hydroxyde d'aluminium et/ou de la smectite (oxyde d'aluminium), car ces préparations se lient à l'acide ursodésoxycholique dans l'intestin et inhibent donc son absorption et son efficacité. S'il est nécessaire d'utiliser une préparation contenant une de ces substances, elle doit être prise au moins 2 heures avant ou 2 heures après les gélules d'Ursolvan.

Ursolvan peut affecter l'absorption de la ciclosporine au niveau intestinal. Chez les patients traités par la ciclosporine, les concentrations sanguines de cette substance doivent être suivies par le médecin et la dose de ciclosporine ajustée, si nécessaire.

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

Au cours d'une étude clinique réalisée chez des volontaires sains, l'utilisation concomitante d'acide ursodésoxycholique (500 mg/jour) et de rosuvastatine (20 mg/jour) a provoqué une légère augmentation des taux plasmatiques de la rosuvastatine. La pertinence clinique de cette interaction est inconnue, de même que pour les autres statines.

L'acide ursodésoxycholique a réduit les concentrations plasmatiques maximales (Cmax) et l'aire sous la courbe (ASC) de la nitrendipine, un inhibiteur calcique, chez des volontaires sains. Il est recommandé de surveiller étroitement le résultat de l'utilisation concomitante de nitrendipine et d'acide ursodésoxycholique. Une augmentation de la dose de nitrendipine peut être nécessaire.Une interaction avec une réduction de l'effet thérapeutique de la dapsone a également été rapportée.

Ces observations, ainsi que des données in vitro, pourraient indiquer la possibilité que l'acide ursodésoxycholique soit un inducteur enzymatique du cytochrome P450 3A. Cependant, il n'a pas été observé d'induction au cours d'une étude d'interaction bien conçue avec le budésonide, connu pour être un substrat du cytochrome P450 3A.

Les œstrogènes et les agents abaissant le taux de cholestérol sanguin tel que le clofibrate, augmentent la sécrétion hépatique du cholestérol et peuvent donc favoriser une lithiase biliaire, ce qui est l'effet inverse de l'acide ursodésoxycholique utilisé pour la dissolution des calculs biliaires. Éviter l'association avec des médicaments qui augmentent l'élimination biliaire du cholesterol (œstrogènes, contraceptifs hormonaux, hypolipidémiants) ou qui peuvent être à l'origine d'atteintes hépatiques (voir rubrique 4.4).

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Fertilité

Les études chez l'animal n'ont montré aucun effet de l'acide ursodésoxycholique sur la fertilité (voir rubrique 5.3). Aucune donnée concernant les effets sur la fertilité humaine après un traitement par l'acide ursodésoxycholique n'est disponible.

Grossesse

Les études chez l'animal ont montré une toxicité sur la reproduction (voir section 5.3).

En raison des données cliniques limitées chez les femmes enceintes surtout au cours du premier trimestre, Ursolvan est déconseillé sauf si l'absence de traitement met en jeu le pronostic hépatique.

Au cours des 2ème et 3ème trimestres, les données cliniques sont plus nombreuses. Cependant, il est recommandé d'utiliser l'acide ursodésoxycholique uniquement en cas de réelle nécessité.

Allaitement

Selon les quelques cas documentés de femmes allaitant, les taux d'acide ursodésoxycholique dans le lait maternel sont très faibles. Ainsi, probablement aucun effet indésirable chez les nouveau-nés n'est attendu.

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

Ursolvan n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8. Effets indésirables

Les effets indésirables sont classés par fréquence, selon la convention suivante : 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) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effet indésirable
Affections gastro-intestinales	Fréquent	Selles pâteuses, diarrhées
	Très rare	Douleurs sévères au niveau du cadran supérieur droit de l'abdomen (au cours du traitement de la cholangite biliaire primitive)
Affections hépatobiliaires	Très rare	Calcification des calculs biliaires, décompensation d'une cirrhose hépatique (au cours du traitement des stades avancés d'une cholangite biliaire primitive), qui a régressé partiellement après l'arrêt du traitement.
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Très rare	Urticaire
	Fréquence indéterminée	Exacerbation du prurit

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 survenir. En général, d'autres symptômes de surdosage sont peu probables car l'absorption de l'acide ursodésoxycholique diminue lorsque la dose est

augmentée et par conséquent, l’excrétion dans les selles est beaucoup plus importante.

Aucune mesure corrective spécifique n’est nécessaire et les conséquences de la diarrhée doivent être traitées symptomatiquement avec restauration de l’équilibre hydrique et électrolytique. Cependant, il peut être conseillé également d'administrer de la colestyramine, capable de chélater les acides biliaires.

Informations supplémentaires sur des populations spéciales :

Un traitement à long terme, à fortes doses, par l’acide ursodésoxycholique (28 - 30 mg/kg/jour) chez des patients atteints d’une cholangite sclérosante primitive a été associé à des taux plus élevés d’effets indésirables graves.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Traitement des troubles biliaires et hépatiques, code ATC : A05AA02

(A: appareil digestif et métabolisme)

L'acide ursodésoxycholique est le 7-béta épimère de l'acide chénodésoxycholique. C’est un acide biliaire physiologiquement présent dans la bile humaine, où il représente un faible pourcentage des acides biliaires totaux.

L'acide ursodésoxycholique augmente la capacité de solubilisation du cholesterol par la bile chez l’homme, transformant la bile lithogénique en bile non-lithogénique. Plusieurs mécanismes d’action sont connus pour expliquer cette action de l'acide ursodésoxycholique : diminution de la sécrétion de cholesterol dans la bile par réduction de l’absorption intestinale du cholesterol lui-même et de sa synthèse hépatique ; Augmentation de la quantité totale d'acides biliaires favorisant la solubilisation micellaire du cholestérol ; Dissolution améliorée des calculs biliaires en favorisant la formation d'une mésophase cristalline liquide enrichie en vésicules et en améliorant la régularité du flux biliaire et la vidange de la vésicule biliaire

Population pédiatrique

Troubles hépatobiliaires associés à la mucoviscidose

Des données sur une utilisation à long terme supérieure à 10 ans, issues de rapports cliniques, concernant le traitement par l’acide ursodésoxycholique de la population pédiatrique souffrant de troubles hépatobiliaires associés à la mucoviscidose sont disponibles.

Ces données montrent que le traitement par l’acide ursodésoxycholique peut diminuer la prolifération des canaux biliaires, stopper la progression de l’atteinte histologique et même inverser les modifications hépato-biliaires si administré à un stade précoce de la maladie.

Le traitement par l’acide ursodésoxycholique doit être débuté dès que le diagnostic est fait afin d’optimiser l’efficacité du traitement.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Lorsqu’il est administré par voie orale, l’acide ursodésoxycholique est facilement absorbé au niveau de l’intestin puis extrait par le foie. Il est lié à 96-98 % aux protéines plasmatiques. Il est ensuite excrété dans la bile sous forme glycoconjuguée (avec la glycine et la taurine), entrant ainsi dans la circulation entéro-hépatique ; Il est partiellement métabolisé par la flore intestinale et ses métabolites sont excrétés dans les fèces.

5.3. Données de sécurité préclinique

Les études de toxicité subchronique chez le singe ont mis en évidence des effets hépatotoxiques dans les groupes recevant de fortes doses, y compris des changements fonctionnels (par ex., modifications des concentrations des enzymes hépatiques) et des modifications morphologiques comme une prolifération au niveau des canaux biliaires, des foyers inflammatoires portaux et une nécrose hépatocellulaire. Ces effets toxiques sont très vraisemblablement imputables à l'acide lithocholique, un métabolite de l'acide ursodésoxycholique, qui, chez le singe – contrairement à l'Homme – n'est pas détoxifié. L'expérience clinique confirme que les effets hépatotoxiques décrits ne semblent pas pertinents chez l'Homme. La toxicité expérimentale de l'acide ursodésoxycholique est généralement très faible ; La DL50 par voie orale était de 10 g/kg chez le rat, de 5740 mg/kg chez la souris mâle, et de 6000 mg/kg chez la souris femelle. Le traitement chronique pendant 28 semaines chez le rat à des doses allant jusqu'à 2000 mg/kg administrées par voie orale n'a montré aucun changement pathologique des paramètres histologiques étudiés. Les traitements pendant un an chez le chien avec des doses allant jusqu'à 100 mg/kg administrés par voie orale ont également été bien tolérés sans réaction indésirable ; En particulier, on a observé aucun effet nocif important sur le foie, ou carcinogène, et aucune lésion de la muqueuse gastrique.

Dans des études réalisées chez le rat, des malformations de la queue sont apparues après l'administration d'une dose de 2000 mg/kg d'acide ursodésoxycholique. Chez le lapin, aucun effet tératogène n'a été observé, bien qu'il existait des effets embryotoxiques (à partir d'une dose de 100 mg/kg). L'acide ursodésoxycholique n'a aucun effet sur la fertilité chez le rat et n'affecte pas le développement péri-/post-natal des portées.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Stéarate de magnésium, talc, amijel, amidon de maïs.

Composition de l'enveloppe de la gélule :

Gélatine, dioxyde de titane, indigotine (E 132), anhydride sulfureux.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans

6.4. Précautions particulières de conservation

Ce médicament est à conserver à une température inférieure à 25°C.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

30 gélules sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium).

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

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

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
ZIEGELHOF 24
17489 GREIFSWALD
ALLEMAGNE

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

- 34009 323 407 5 0 : 30 gélules sous plaquettes thermoformées (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