Ursofalk

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Ursofalk 500 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Un comprimé pelliculé d'Ursofalk 500 mg contient 500 mg d'acide ursodéoxycholique comme substance active.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés pelliculés.

Aspect : comprimés pelliculés biconvexes, blancs et ovales, avec une barre de cassure sur les deux faces.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Dissolution des calculs biliaires de cholestérol dans la vésicule biliaire lorsque le traitement chirurgical n'est pas indiqué. Les calculs biliaires ne peuvent pas être radio-opaques à la radiographie et leur diamètre ne doit pas dépasser 15 mm. La vésicule biliaire doit être fonctionnelle malgré la présence du (des) calcul(s) biliaire(s).

Traitement de la cholangite biliaire primitive (CBP), sauf en présence d'une cirrhose hépatique décompensée.

Population pédiatrique
Affection hépatobiliaire s'accompagnant de mucoviscidose chez l'enfant âgé de 6 à moins de 18 ans.

4.2 Posologie et mode d'administration

Il n'existe aucune limite d'âge pour l'utilisation d'Ursofalk 500 mg comprimés pelliculés. Ursofalk est disponible en gélules pour les patients pesant moins de 47 kg ou les patients incapables d'avaler Ursofalk 500 mg comprimés pelliculés.

La dose quotidienne suivante est recommandée pour les différentes indications :

Dissolution des calculs biliaires de cholestérol

Environ 10 mg d'acide ursodéoxycholique par kg de poids corporel, ce qui équivaut à :

47 à 60 kg 1 comprimé pelliculé
61 à 80 kg 1½ comprimé pelliculé
81 à 100 kg 2 comprimés pelliculés
Plus de 100 kg 2½ comprimés pelliculés

Avaler les comprimés pelliculés sans les mâcher, le soir, avant le coucher, avec un peu de liquide.

Les comprimés pelliculés doivent être pris régulièrement.

Une durée de 6 à 24 mois est généralement nécessaire pour dissoudre les calculs biliaires. Ne pas poursuivre le traitement si la taille des calculs biliaires n'a pas diminué après 12 mois.
Contrôler l'efficacité du traitement tous les 6 mois au moyen de l'échographie ou de la radiographie. Au cours des examens de suivi, contrôler la calcification des calculs. Arrêter le traitement en présence de calcifications.
Le traitement doit être maintenu pendant 3 à 4 mois après mise en évidence radiologique de la dissolution du calcul.

Traitement de la cholangite biliaire primitive (CBP)

Stade I-III

La dose quotidienne dépend du poids corporel et varie entre 1½ à 3½ comprimés pelliculés (14 ± 2 mg d'acide ursodéoxycholique par kg de poids corporel).
Pendant les 3 premiers mois du traitement, répartir la dose quotidienne d'Ursofalk 500 mg comprimés pelliculés en plusieurs prises sur la journée.
En cas d'amélioration des valeurs hépatiques, la dose quotidienne peut se prendre une fois par jour, le soir.

Poids corporel (kg)	Dose quotidienne (mg/kg de PC)	Comprimés pelliculés			
		Pendant les 3 premiers mois			Après 3 mois
		Matin	Midi	Soir	Soir (1 x par jour)
47 – 62	12 – 16	½	½	½	1½
63 – 78	13 – 16	½	½	1	2
79 – 93	13 – 16	½	1	1	2½
94 – 109	14 - 16	1	1	1	3
Plus de 110		1	1	1½	3½

Stade IV

En cas d'élévation des taux sériques de bilirubine (> 0,4 mg/dl ; bilirubine conjuguée), il ne faut initialement administrer que la moitié de la posologie habituelle (voir posologie pour les stades I-III) (6 à 8 mg d'AUDC par kg de poids corporel par jour, ce qui équivaut à environ 1 à 1 ½ comprimé d'Ursofalk).
Ensuite, pendant quelques semaines, la fonction hépatique doit être bien contrôlée (une fois toutes les 2 semaines pendant 6 semaines). En l'absence d'une détérioration de la fonction hépatique (PA, ALAT, ASAT, gamma-GT, bilirubine) et d'une augmentation du prurit, la posologie peut alors être augmentée au niveau habituel. De plus, la fonction hépatique doit à nouveau être bien contrôlée pendant quelques semaines. À nouveau, en l'absence d'une détérioration de la fonction hépatique, le patient peut être maintenu à long terme à la posologie habituelle.

Chez les patients présentant une cholangite biliaire primitive (stade IV) sans augmentation des taux sériques de bilirubine, il est autorisé d'administrer directement la posologie initiale habituelle (voir posologie pour les stades I-III).

Avaler les comprimés pelliculés sans les mâcher, avec un verre d'eau, pendant les repas ou avec une légère collation avant le coucher. Veiller à prendre régulièrement les comprimés.

En cas de cholangite biliaire primitive, l'utilisation d'Ursofalk 500 mg comprimés pelliculés peut se poursuivre pendant une durée indéterminée.

Chez les patients atteints de cholangite biliaire primitive, les symptômes cliniques peuvent rarement s'aggraver au début du traitement, p. ex. le prurit

peut augmenter. Si c'est le cas, poursuivre le traitement avec un demi-comprimé pelliculé d'Ursofalk 500 mg ou une seule gélule d'Ursofalk (contenant 250 mg d'acide ursodéoxycholique) par jour, et augmenter progressivement la posologie (en augmentant chaque semaine la dose quotidienne d'un demi-comprimé pelliculé ou d'une gélule d'Ursofalk) jusqu'à ce que la dose indiquée dans le schéma thérapeutique soit à nouveau atteinte.

Population pédiatrique
Enfants atteints de mucoviscidose âgés de 6 à moins de 18 ans :
20 mg/kg/jour en 2 à 3 prises, à porter à 30 mg/kg/jour si nécessaire.

Poids corporel (kg)	Dose quotidienne (mg/kg de poids corporel)	Ursofalk 500 mg comprimés pelliculés		
		Matin	Midi	Soir
20-29	17-25	½	-	½
30-39	19-25	½	½	½
40-49	20-25	½	½	1
50-59	21-25	½	1	1
60-69	22-25	1	1	1
70-79	22-25	1	1	1 ½
80-89	22-25	1	1 ½	1 ½
90-99	23-25	1 ½	1 ½	1 ½
100-109	23-25	1 ½	1 ½	2
>110		1 ½	2	2

4.3 Contre-indications

Ursofalk 500 mg comprimés pelliculés ne doit pas être utilisé chez les patients ayant les affections suivantes :

- inflammations aiguës de la vésicule biliaire ou des voies biliaires
- occlusion des voies biliaires (occlusion du cholédoque ou du canal cystique)
- coliques hépatiques à répétition
- calculs biliaires calcifiés radio-opaques
- diminution de la contractilité de la vésicule biliaire
- hypersensibilité aux acides biliaires ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1

Population pédiatrique

- Échec d'une porto-entérostomie ou absence de récupération d'un flux biliaire correct chez l'enfant présentant une atrésie des voies biliaires.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Ursofalk 500 mg comprimés pelliculés doit s'utiliser sous surveillance médicale.

Le médecin doit contrôler les paramètres de fonction hépatique ASAT (SGOT), ALAT (SGPT) et γ-GT, toutes les 4 semaines pendant les 3 premiers mois du traitement, puis tous les 3 mois. Ce contrôle permet non seulement de déterminer si les patients traités pour une cholangite biliaire primitive répondent ou non au traitement, mais il permet également une détection précoce d'une éventuelle détérioration de la fonction hépatique, notamment chez les patients atteints d'une cholangite biliaire primitive de stade avancé.

En cas d'utilisation pour la dissolution de calculs biliaires de cholestérol :
Afin d'évaluer l'évolution thérapeutique et de détecter à temps une éventuelle calcification des calculs, la vésicule biliaire doit être visualisée 6 à 10 mois après le début du traitement, en fonction de la taille des calculs (cholécystographie orale), avec un cliché d'ensemble et des clichés des occlusions en position debout et couchée (contrôle échographique).

Si l'on ne visualise pas la vésicule biliaire sur les clichés radiographiques ou en cas de calcification des calculs biliaires, de diminution de la contractilité de la vésicule biliaire ou d'épisodes fréquents de colique hépatique, Ursofalk 500 mg comprimés pelliculés ne doit pas être utilisé.

Les hormones œstrogènes (utilisées dans les contraceptifs oraux et les traitements hormonaux de substitution) peuvent favoriser les lithiases biliaires. Traitements non-hormonaux ou traitements oraux à dose faible d'œstrogènes ou sans œstrogènes sont recommandés (voir rubriques 4.5 et 4.6).

En cas d'utilisation pour le traitement d'une cholangite *biliaire primitive de stade avancé* :
Dans de très rares cas, on a observé une décompensation de la cirrhose hépatique, qui a disparu partiellement après l'arrêt du traitement.

Chez les patients atteints de CBP, les symptômes cliniques peuvent rarement s'aggraver au début du traitement, p. ex. le prurit peut s'aggraver. Dans ce cas, diminuer la posologie d'Ursofalk 500 mg comprimés pelliculés à un demi-comprimé d'Ursofalk 500 mg comprimés pelliculés ou une seule gélule d'Ursofalk 250 mg par jour, puis augmenter à nouveau progressivement la posologie de la manière décrite à la rubrique 4.2.

En cas de diarrhée, diminuer la dose et en cas de diarrhée persistante, arrêter le traitement.

Chez les patients ayant une cholangite sclérosante primitive (utilisation hors indication), l'utilisation prolongée d'une forte dose d'Ursofalk gélules (28 à 30 mg/kg/jour) était associée à une incidence plus élevée d'effets indésirables sévères.

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

Ne pas administrer simultanément Ursofalk 500 mg comprimés pelliculés avec la colestyramine, le colestipol ou les antiacides à base d'hydroxyde d'aluminium et/ou de smectite (oxyde d'aluminium), car ces préparations se lient à l'acide ursodéoxycholique dans l'intestin et en diminuent donc l'absorption et l'efficacité. Si l'utilisation d'une préparation contenant l'une de ces substances s'avère nécessaire, la prendre au moins 2 heures avant ou après Ursofalk 500 mg comprimés pelliculés.

Ursofalk 500 mg comprimés pelliculés peut avoir un effet sur l'absorption de la ciclosporine au niveau de l'intestin. Chez les patients traités par ciclosporine, contrôler les taux sanguins de ce médicament et en adapter la dose si cela s'avère nécessaire.

Dans des cas isolés, Ursofalk 500 mg comprimés pelliculés peut diminuer l'absorption de la ciprofloxacine.

Au cours d'une étude clinique réalisée chez des volontaires sains, l'utilisation concomitante d'AUDC (500 mg/jour) et de rosuvastatine (20 mg/jour) a induit une légère augmentation des concentrations plasmatiques de rosuvastatine. On ignore la signification clinique de cette interaction et c'est également le cas pour d'autres statines.

On a démontré que chez des volontaires sains, l'acide ursodéoxycholique diminue les concentrations plasmatiques maximales (C_{max}) et l'ASC (aire sous la courbe) de l'antagoniste du calcium nitrendipine. Il est donc recommandé de surveiller étroitement les patients en cas d'utilisation concomitante de nitrendipine et d'acide ursodéoxycholique. Il peut s'avérer nécessaire d'augmenter la dose de nitrendipine.
On mentionne également une interaction avec la dapsone (diminution de l'effet thérapeutique). Ces observations et les données *in vitro* indiquent que l'acide ursodéoxycholique est un inducteur des enzymes du cytochrome P450 3A. Néanmoins, cette induction n'a pas été observée au cours d'une étude correctement conçue ayant évalué les interactions avec le budésonide, un substrat connu du cytochrome P450 3A.

Les œstrogènes (utilisés dans les contraceptifs oraux et les traitements hormonaux de substitution) et les médicaments hypocholestérolémiants tels que le clofibrate augmentent l'élimination de cholestérol par le foie et peuvent donc favoriser la lithiase biliaire. Cet effet s'oppose à celui de l'acide ursodéoxycholique, qui est utilisé pour dissoudre les calculs biliaires.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Fertilité
Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets de l'acide ursodéoxycholique sur la fertilité (voir rubrique 5.3). On ne dispose d'aucune donnée concernant les effets sur la fertilité chez l'être humain après un traitement par acide ursodéoxycholique.

Grossesse
Il n'existe pas ou peu de données sur l'utilisation de l'acide ursodéoxycholique chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction au cours de la phase précoce de la gestation (voir rubrique 5.3). Ursofalk 500 mg comprimés pelliculés ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, sauf en cas d'absolue nécessité. Les femmes en âge de procréer ne peuvent être traitées par acide ursodéoxycholique que si elles utilisent une contraception fiable (voir rubriques 4.4 et 4.5) . Exclure la présence d'une grossesse avant de débuter le traitement.

Allaitement
Sur base de quelques cas documentés de femmes ayant allaité, on sait que les concentrations d'acide ursodéoxycholique sont très faibles dans le lait maternel et qu'il ne faut donc probablement s'attendre à aucun effet indésirable chez les enfants allaités.

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

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

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables observés au cours des études cliniques et durant le traitement par Ursofalk 500 mg comprimés pelliculés sont mentionnés dans le tableau suivant, par classe de système d'organes MedDRA et par fréquence. Les fréquences sont définies comme suit :
Très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100, < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100), rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000), très rare (< 1/10 000) ou fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classe de système d'organes MedDRA	**Fréquent**	**Très rare**	**Fréquence indéterminée**
Affections gastro-intestinales	Selles molles ou diarrhée	Douleur intense dans la région abdominale supérieure droite pendant le traitement d'une CBP	Nausées, vomissements
Affections hépatobiliaires		Calcification des calculs biliaires, décompensation de la cirrhose hépatique[1]	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Urticaire	Prurit

[1] Observée pendant le traitement d'une CBP de stade avancé et partiellement disparue après l'arrêt du traitement.

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 :

Belgique	Luxembourg
Agence fédérale des médicaments et des produits de santé www.afmps.be Division Vigilance : Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be e-mail: adr@fagg-afmps.be	Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

Une diarrhée peut survenir en cas de surdosage. La survenue d'autres symptômes de surdosage est généralement peu probable car l'absorption de l'acide ursodéoxycholique diminue avec les doses plus élevées et son élimination augmente alors dans les selles.

Aucune mesure spécifique n'est nécessaire et les conséquences de la diarrhée doivent être traitées de manière symptomatique, avec un rétablissement de l'équilibre hydro-électrolytique.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique/code ATC

Code ATC : A05AA02

De faibles quantités d'acide ursodéoxycholique se retrouvent dans la bile chez l'être humain.

Après administration orale, il diminue la saturation en cholestérol de la bile, en inhibant l'absorption de cholestérol dans l'intestin et en diminuant l'élimination du cholestérol dans la bile. On suppose que les calculs biliaires de cholestérol se dissolvent progressivement par dispersion du cholestérol et formation de cristaux liquides.

Selon les connaissances actuelles, au cours des affections hépatiques et cholestatiques, l'effet de l'acide ursodéoxycholique serait attribuable à un échange relatif entre les acides biliaires toxiques, lipophiles et de type détergent, et l'acide ursodéoxycholique non toxique, hydrophile et cytoprotecteur, ce qui permet d'améliorer la capacité sécrétoire des hépatocytes et d'assurer les processus immunorégulateurs.

Population pédiatrique
Mucoviscidose
Nous disposons de comptes-rendus cliniques portant sur des traitements par l'acide ursodéoxycholique à long terme d'une durée de 10 ans et plus chez des patients pédiatriques souffrant de mucoviscidose associée à des affections hépatobiliaires. Selon certains indices, le traitement par l'acide ursodéoxycholique peut réduire la prolifération des canaux biliaires, bloquer l'évolution des lésions histologiques et même inverser les modifications hépatobiliaires s'il est administré dès les premiers stades de l'affection. Le traitement par l'acide ursodéoxycholique doit être instauré dès que le diagnostic de la maladie est posé pour optimaliser l'efficacité du traitement.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Après administration orale, l'acide ursodéoxycholique est rapidement absorbé dans le jéjunum et la partie supérieure de l'iléon, par transport passif, et dans l'iléon terminal, par transport actif. Le taux d'absorption est généralement compris entre 60 et 80%. Après l'absorption, l'acide biliaire subit une conjugaison hépatique presque complète avec la glycine et la taurine, des acides aminés, puis il s'élimine avec la bile. Jusqu'à 60% s'éliminent au cours du premier passage hépatique.

En fonction de la dose quotidienne et de l'affection sous-jacente ou affection hépatique, l'acide ursodéoxycholique plus hydrophile s'accumule dans la bile. On observe simultanément une diminution relative des autres acides biliaires plus lipophiles.

Sous l'influence de la flore intestinale, l'acide ursodéoxycholique subit une dégradation partielle en acide 7-cétolithocholique et en acide lithocholique. L'acide lithocholique est hépatotoxique et induit une atteinte du parenchyme hépatique chez plusieurs espèces animales. Chez l'être humain, seule une très faible quantité est absorbée puis sulfatée dans le foie (et subit donc une biotransformation), avant d'être éliminée dans la bile puis dans les selles.

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

5.3 Données de sécurité préclinique

a) Toxicité aiguë

Des études évaluant la toxicité aiguë chez l'animal n'ont démontré aucun effet toxique.

b) Toxicité chronique

Des études de toxicité subchronique réalisées chez le singe ont démontré l'existence d'effets hépatotoxiques dans les groupes ayant reçu des doses élevées. Ces effets incluaient des anomalies fonctionnelles (p. ex. anomalies des taux d'enzymes hépatiques) et des anomalies morphologiques telles qu'une prolifération du cholédoque, des foyers inflammatoires au niveau portal et une nécrose hépatocellulaire. Ces effets toxiques sont très probablement dus à l'acide lithocholique, un métabolite de l'acide ursodéoxycholique, qui ne subit pas de biotransformation chez le singe, contrairement à ce qui se passe chez l'être humain. L'expérience clinique confirme que les effets hépatotoxiques décrits ne sont visiblement pas pertinents pour l'être humain.

c) Potentiel carcinogène et mutagène

Des études de long terme réalisées chez la souris et le rat n'ont fourni aucun élément indiquant que l'acide ursodéoxycholique puisse être cancérogène.

Des tests de toxicologie génétique réalisés *in vitro* et *in vivo* avec l'acide ursodéoxycholique se sont avérés négatifs.

Les tests réalisés avec l'acide ursodéoxycholique n'ont fourni aucun élément indiquant un effet mutagène.

d) Toxicité sur la reproduction

Au cours d'études réalisées chez le rat, des malformations de la queue sont survenues après l'administration d'une dose de 2000 mg par kg de poids corporel. Chez le lapin, aucun effet tératogène n'a été observé mais des effets toxiques sont survenus chez l'embryon (à partir d'une dose de 100 mg par kg de poids corporel). Chez le rat, l'acide ursodéoxycholique n'a induit aucun effet sur la fertilité ni sur le développement péri- et postnatal des descendants.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Stéarate de magnésium (Ph. Eur.)
Polysorbate 80
Povidone K25
Cellulose microcristalline
Silice colloïdale anhydre
Crospovidone (type A)
Talc
Hypromellose
Macrogol 6000

6.2 Incompatibilités

On ne connaît actuellement aucune incompatibilité.

6.3 Durée de conservation

4 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquette transparente, film incolore en PVC/PVDC, avec scellage thermique sur le feuillet en aluminium.

Présentations :
Emballages originaux contenant 50 et 100 comprimés pelliculés.
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières.

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

Dr. Falk Pharma Benelux B.V.
Van Deventerlaan 31
3528 AG Utrecht
Pays-Bas

8. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BE446444
LU: 2018060218

- 0858781: 1*50 comprimés
- 0858794: 1*100 comprimés

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

Date de première autorisation : Janvier 2014
Date de dernière renouvellement : 23 Octobre 2019

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

03/2024

Date d’approbation : 11/2024