

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

CHOLURSO 250 mg, comprimé pelliculé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Acide ursodésoxycholique..... 250 mg

Pour un comprimé.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimé blanc de forme concave.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

- Cirrhose biliaire primitive.
- Cholangite sclérosante primitive.
- Cholestase chronique de la mucoviscidose.
- Cholestase intrahépatique familiale progressive de type III.
- Cholestase gravidique symptomatique.
- Lithiase biliaire du syndrome LPAC (Low Phospholipid Associated Cholelithiasis).
- 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

Voie orale.

Cholestase

- 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.

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 à 8 semaines de traitement sans dépasser la posologie de 20 mg/kg/jour dans la cholangite sclérosante primitive (voir rubrique 4.4).

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.

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

Ce médicament ne doit pas être utilisé dans les cas suivants :

- cholécystite aiguë,
- angiocholite,

- obstruction des voies biliaires,
- vésicule biliaire scléro-atrophique,
- hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Dans un essai clinique, l'AUDC à forte dose (28 à 30 mg/kg/jour) comparativement au placebo a conduit à 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.

En cas d'administration conjointe de colestyramine pour traiter le prurit, il conviendra de respecter un intervalle de 4 heures au minimum entre la prise de colestyramine 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.

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

Dans la lithiase biliaire cholestérolique : l'efficacité du traitement doit être vérifiée par échographie. Il est conseillé d'arrêter le traitement en l'absence d'efficacité au bout du 6^{ème} mois.

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

Association déconseillée

Colestyramine

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

Association à prendre en compte

Ciclosporine

Risque de variation des concentrations sanguines de ciclosporine.

4.6 Grossesse et allaitement

Grossesse

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

Aucun effet sur l'aptitude à la conduite automobile ou à l'utilisation de machines n'a été observé.

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 ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ et $<1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1000$ et $<1/100$), rare ($\geq 1/10000$ et $<1/1000$) et très rare ($<1/10000$) y compris les cas isolés. Les effets très fréquents et fréquents ont généralement été décrits dans les essais cliniques. Les effets indésirables rares et très rares sont généralement issus des notifications spontanées après commercialisation.

Troubles gastro-intestinaux

Fréquents : selles pâteuses, diarrhée.

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

Troubles 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 (voir rubrique 4.4).

Troubles de la peau et du tissu sous-cutané

Très rare : urticaire.

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. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Médicament à base d'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'AUDC diminue les taux sériques des ASAT, ALAT, γ GT, bilirubine, phosphatases alcalines et LDL cholestérol et exerce un effet protecteur sur l'évolution de la pathologie lorsqu'il est administré précocement.

Dans la cholangite sclérosante primitive, l'AUDC diminue les taux sériques des ASAT, ALAT, γ GT, bilirubine, phosphatases alcalines sans effet prouvé sur l'évolution de la pathologie.

Dans la cholestase chronique de la mucoviscidose, l'AUDC diminue les taux sériques des ASAT, ALAT, γ GT et phosphatases alcalines.

Dans la cholestase gravidique, l'AUDC diminue les taux sériques des ASAT, ALAT, bilirubine et acides biliaires totaux et permet la régression du prurit.

Dans la cholestase intrahépatique familiale progressive de type III et la lithiase biliaire du syndrome LPAC, l'AUDC diminue les taux sériques des γ GT et des acides biliaires. Ces pathologies sont souvent dues aux mutations du gène ABCB4 codant pour le transporteur canaliculaire des phospholipides ABCB4/MDR3.

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 avec 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 subaiguë et chronique 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. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau

Amidon de maïs, laurilsulfate de sodium, povidone, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium.

Pelliculage

Lécithine, polyéthylèneglycol, alcool polyvinylique, talc, dioxyde de titane.

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, 50 ou 60 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/PVDC/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 MARCHÉ

LABORATOIRES MAYOLY SPINDLER

6, Avenue de l'Europe – BP 51

78401 CHATOU CEDEX - France

Standard : Tél. : 01 34 80 55 55

Information médicale : Tél. : 01 34 80 72 60.

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

- 34009 219 059 4 6 : 20 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/PVDC/Aluminium)
- 34009 219 060 2 8 : 30 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/PVDC/Aluminium)
- 34009 219 061 9 6 : 50 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/PVDC/Aluminium)
- 34009 219 062 5 7 : 60 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/PVDC/Aluminium)

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 10 novembre 2011.

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Mai 2012.

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.

Boîte de 50 : Agréée aux collectivités

Boîte de 60 : Remb. Séc. Soc. à 65 % - Prix : 24,15 €.