

## ANNEXE I

### RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

#### 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Non modifié

#### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Non modifié

#### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Non modifié

#### 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 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

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).

- 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
- Cholestase génétique : 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

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

- cholécystite aiguë,
- angiocholite,
- obstruction complète des voies biliaires,

- vésicule scléro-atrophique,
- hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.
- Echec de l'hépto-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'acide ursodésoxycholique 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 avec des posologies inférieures. En conséquence, la posologie maximale recommandée de 20 mg/kg/jour ne doit pas être dépassée.

Ce médicament contient du glucose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose.

##### Précautions particulières d'emploi :

En cas d'administration conjointe de cholestyramine, pour traiter le prurit, il conviendra de respecter un intervalle de 4h 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.

#### 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. Grossesse et allaitement

Non modifié

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

Non modifié

#### 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 ( $\geq 1 / 100$  à  $< 1 / 10$ ), peu fréquent ( $\geq 1 / 1\,000$  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

Fréquent: selles pâteuses, diarrhée

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

### **Affections hépatobiliaires**

Très rare: 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 rare: 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 doivent déclarer 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.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr).

## **4.9. Surdosage**

Non modifié

## **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1. Propriétés pharmacodynamiques**

**Classe pharmacothérapeutique : Acides biliaires**

**(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  $\gamma$  GT, des transaminases et des concentrations sérique 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  $\gamma$  GT, et des transaminases mais il n'est pas démontré qu'il puisse modifier l'évolution de 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 cholestérolique 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 pouvait réduire la prolifération des canaux biliaires, limiter les 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**

Non modifié

### **5.3. Données de sécurité préclinique**

Non modifié

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1. Liste des excipients**

Amidon de maïs, laurilsulfate de sodium, povidone, silice colloïdale (Aérosil 200), stéarate de magnésium.

#### **Pelliculage**

Suspension obtenue par dispersion de dioxyde de titane dans une solution à base de glucose anhydre, hypromellose (6 Centipoises), propylène glycol et eau.

### **6.2. Incompatibilités**

Non modifié

### **6.3. Durée de conservation**

Non modifié

### **6.4. Précautions particulières de conservation**

Non modifié

### **6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Non modifié

### **6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation**

Non modifié

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Non modifié

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

Non modifié

## **9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION**

Non modifié

## **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

Non modifié

## **11. DOSIMETRIE**

Non modifié

## **12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES**

Non modifié

---

### **CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Liste I.

Médicament soumis à prescription médicale.

## ANNEXE IIIA

### ETIQUETAGE

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR ET SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

**NATURE/TYPE Emballage extérieur ou Conditionnement primaire**

Non modifié

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Non modifié

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCES ACTIVES**

Non modifié

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Excipient à effet notoire : Glucose.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Non modifié

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Non modifié

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE LA PORTEE ET DE LA VUE DES ENFANTS**

Non modifié

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**

Non modifié

**8. DATE DE PEREMPTION**

Non modifié

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

Non modifié

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

Non modifié

## **11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

### **Titulaire**

Non modifié

### **Exploitant**

Non modifié

### **Fabricant**

Non modifié

## **12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Non modifié

## **13. NUMERO DE LOT**

Non modifié

## **14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Liste I.

Médicament soumis à prescription médicale.

## **15. INDICATIONS D'UTILISATION**

Non modifié

## **16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Non modifié

## **PICTOGRAMME DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR OU, EN L'ABSENCE D'EMBALLAGE EXTERIEUR, SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

Non modifié

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOUSOUES**

**NATURE/TYPE Plaquettes / Films**

Non modifié

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Non modifié

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

**Titulaire**

Non modifié

**Exploitant**

Non modifié

**3. DATE DE PEREMPTION**

Non modifié

**4. NUMERO DE LOT**

Non modifié

**5. AUTRES**

Non modifié

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES**

**NATURE/TYPE Petits conditionnements primaires**

Non modifié

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Non modifié

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

Non modifié

**3. DATE DE PEREMPTION**

Non modifié

**4. NUMERO DE LOT**

Non modifié

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE**

Non modifié

**6. AUTRES**

Non modifié

## ANNEXE IIIB

### NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

#### *Dénomination du médicament*

Non modifié

#### *Encadré*

Non modifié

#### *Sommaire notice*

Non modifié

### **1. QU'EST-CE QUE DELURSAN 250 mg, comprimé pelliculé sécable ET DANS QUELS CAS EST-IL UTILISE ?**

#### *Classe pharmacothérapeutique*

Non modifié

#### *Indications thérapeutiques*

DELURSAN est utilisé pour :

- dissoudre les calculs biliaires formés de cholestérol,
- traiter certaines maladies chroniques du foie.

### **2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT DE PRENDRE DELURSAN 250 mg, comprimé pelliculé sécable ?**

#### *Liste des informations nécessaires avant la prise du médicament*

Non modifié

#### *Contre-indications*

Non modifié

#### *Précautions d'emploi ; mises en garde spéciales*

#### **Faites attention avec DELURSAN 250 mg, comprimé pelliculé sécable :**

Votre médecin vous informera qu'il est impératif de ne pas dépasser la posologie maximale recommandée de 20 mg/kg/jour dans le traitement de la cholangite sclérosante primitive, en raison d'un risque de survenue d'effets indésirables graves.

Votre médecin vous prescrira DELURSAN 250 mg, comprimé pelliculé après avoir effectué les examens appropriés à votre cas.

Pour une bonne utilisation de ce médicament, il est indispensable de vous soumettre à une surveillance médicale régulière.

L'utilisation de ce médicament est déconseillée chez les patients présentant un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose.

#### *Interactions avec d'autres médicaments*

#### **Autres médicaments et DELURSAN 250 mg, comprimé pelliculé sécable**

La cholestyramine (médicament utilisé pour traiter des démangeaisons associées à certaines jaunisses ou pour diminuer le taux de cholestérol dans le sang) peut diminuer l'effet de DELURSAN. Si votre médecin vous en prescrit, il convient de séparer les prises des deux médicaments de 4 heures.

La ciclosporine (médicament utilisé pour prévenir ou traiter les rejets de greffe d'organes, de tissus, de moelle osseuse ou pour traiter certaines maladies graves des reins, de la peau ou des articulations) peut voir sa concentration modifiée dans le sang lorsqu'elle est utilisée avec DELURSAN. Votre médecin en tiendra compte et vous prescrira les analyses de sang appropriées pour surveiller cette concentration.

Si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

#### *Interactions avec les aliments et les boissons*

Non modifié

#### *Interactions avec les produits de phytothérapie ou thérapies alternatives*

Non modifié

#### *Utilisation pendant la grossesse et l'allaitement*

Non modifié

#### *Sportifs*

Non modifié

#### *Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines*

Non modifié

#### *Liste des excipients à effet notoire*

Non modifié

### **3. COMMENT PRENDRE DELURSAN 250 mg, comprimé pelliculé sécable ?**

#### *Instructions pour un bon usage*

Non modifié

#### *Posologie, Mode et/ou voie(s) d'administration, Fréquence d'administration et Durée du traitement*

##### **Posologie**

La dose journalière dépend de votre poids et de la raison pour laquelle votre médecin a décidé de vous prescrire ce médicament.

- Si vous êtes traité pour des calculs au niveau de la vésicule biliaire, la dose est en moyenne de 3 comprimés par jour.
- Si vous êtes traité pour une maladie chronique du foie, la dose est en moyenne de 6 comprimés par jour.
- Enfant ayant une mucoviscidose âgé de 6 à 18 ans: La posologie recommandée est de 20 mg/kg/jour à répartir en 2 à 3 prises avec augmentation de la posologie à 30 mg/kg/jour, si nécessaire.

Dans tous les cas, conformez-vous strictement à l'ordonnance de votre médecin.

##### **Mode d'administration**

Ce médicament est utilisé par voie orale. Avalez les comprimés avec un verre d'eau sans les croquer.

##### **Fréquence d'administration**

Vous devez prendre vos comprimés matin et soir au cours des repas.

##### **Durée du traitement**

Votre médecin vous dira pendant combien de temps vous devez prendre ce traitement. Suivez scrupuleusement ses recommandations.

#### *Symptômes et instructions en cas de surdosage*

Non modifié

*Instructions en cas d'omission d'une ou de plusieurs doses*

Non modifié

*Risque de syndrome de sevrage*

Non modifié

#### 4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS ?

*Description des effets indésirables*

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Les effets suivants peuvent survenir fréquemment :

- Une diarrhée, des selles pâteuses

Les effets suivants peuvent survenir très rarement :

- Des douleurs abdominales
- Des calculs biliaires calcifiés
- Des urticaires.

Les effets suivants peuvent survenir à une fréquence qui ne peut pas être estimée par les données disponibles:

- Anomalie des tests de la fonction hépatique
- Aggravation ou survenue d'un ictère (jaunisse).

#### **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](http://www.ansm.sante.fr).

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

#### 5. COMMENT CONSERVER DELURSAN 250 mg, comprimé pelliculé sécable ?

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

*Date de péremption*

Non modifié

*Conditions de conservation*

Non modifié

*Si nécessaire, mises en garde contre certains signes visibles de détérioration*

Non modifié

#### 6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

*Liste complète des substances actives et des excipients*

**Ce que contient DELURSAN 250 mg, comprimé pelliculé sécable**

**La substance active est :**

Acide ursodésoxycholique .....250,00 mg

Pour un comprimé pelliculé.

**Les autres composants sont :**

Amidon de maïs, laurilsulfate de sodium, povidone, silice colloïdale, stéarate de magnésium, excipients d'enrobage.

*Forme pharmaceutique et contenu*

Non modifié

*Nom et adresse du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et du titulaire de l'autorisation de fabrication responsable de la libération des lots, si différent*

**Titulaire**

Non modifié

**Exploitant**

Non modifié

**Fabricant**

Non modifié

*Noms du médicament dans les Etats membres de l'Espace Economique Européen*

Non modifié

*Date d'approbation de la notice*

Non modifié

*AMM sous circonstances exceptionnelles*

Non modifié

*Informations Internet*

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'ANSM (France).

*Informations réservées aux professionnels de santé*

Non modifié

*Autres*

Non modifié