

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

- 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

Cholestase génétique : 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 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).

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 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.

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 colestyramine, pour traiter le prurit, il conviendra de respecter un intervalle de 4h 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.

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

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 variations des concentrations sanguines de ciclosporine.

4.6. 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 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 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 ($\geq 1 / 10$), fréquent ($\geq 1 / 100$ à $< 1 / 10$), peu fréquent ($\geq 1 / 1,000$ à $< 1 / 100$), rare ($1 / 10,000$ à $< 1 / 1,000$) et très rare ($< 1 / 10,000$) 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 rares: 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

Troubles de la peau et du tissu sous-cutané

Très rares: 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. 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 γ 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 γ 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 des transaminases.

La cholestase intrahépatique familiale et la lithiase cholestérolique intrahépatique du syndrome LPAC sont généralement dues aux mutations du gène 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 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

Non modifié

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 MARCHÉ

Non modifié

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT 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

Non modifié

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

Non modifié

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

Non modifié

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 THERMOUSOUEDES

NATURE/TYPE Plaquettes / Films

Non modifié

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Non modifié

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

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 ET DANS QUELS CAS EST-IL UTILISE ?

Classe pharmacothérapeutique

Ce médicament contient une substance qui se trouve normalement en petite quantité dans la bile.

Indications thérapeutiques

DELURSAN est utilisé pour :

- dissoudre les calculs biliaires formés de cholestérol,
- et dans le traitement de certaines maladies chroniques du foie..

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

Liste des informations nécessaires avant la prise du médicament

Si votre médecin vous a informé(e) d'une intolérance à certains sucres, contactez-le avant de prendre ce médicament.

Contre-indications

Ne prenez jamais DELURSAN 250 mg, comprimé pelliculé dans les cas suivants :

- Si vous êtes allergique (hypersensible) à la substance active (acide ursodésoxycholique) ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament. Vous trouverez la liste des composants à la rubrique 6.
- Si vous ressentez des douleurs au ventre ou une colique

Précautions d'emploi ; mises en garde spéciales

Faites attention avec DELURSAN 250 mg, comprimé pelliculé :

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 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.

Ce médicament contient un sucre (le glucose). Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au glucose (maladie héréditaire rare).

Interactions avec d'autres médicaments

Prise ou utilisation d'autres médicaments :

La colestyramine (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

Sans objet.

Interactions avec les produits de phytothérapie ou thérapies alternatives

Sans objet.

Utilisation pendant la grossesse et l'allaitement

Grossesse et allaitement

Si vous découvrez que vous êtes enceinte pendant le traitement, consultez votre médecin car lui seul peut juger de la nécessité de le poursuivre.

Si vous êtes enceinte ou si vous allaitez, demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre tout médicament.

Sportifs

Sans objet.

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

Sans objet.

Liste des excipients à effet notoire

Informations importantes concernant certains composants de DELURSAN 250 mg, comprimé pelliculé :

Ce médicament contient un sucre (le glucose). Voir également le paragraphe "Faites attention avec DELURSAN 250 mg, comprimé pelliculé".

3. COMMENT PRENDRE DELURSAN 250 mg, comprimé pelliculé ?

Instructions pour un bon usage

Sans objet

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 5 à 7 comprimés par jour.

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

Si vous avez pris plus de DELURSAN 250 mg, comprimé pelliculé que vous n'auriez dû :

En cas de surdosage, une diarrhée peut survenir. Dans ce cas, veuillez en informer votre médecin qui prendra les mesures nécessaires pour la conduite de votre traitement.

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

Si vous oubliez de prendre DELURSAN 250 mg, comprimé pelliculé :

Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

Risque de syndrome de sevrage

Sans objet

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS ?

Description des effets indésirables

Comme tous les médicaments, DELURSAN 250 mg est susceptible d'occasionner des effets indésirables, bien que tout le monde n'y soit pas sujet.

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.

Si vous remarquez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, ou si certains effets indésirables deviennent graves, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

5. COMMENT CONSERVER DELURSAN 250 mg, comprimé pelliculé ?

Non modifié

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

Non modifié

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

Non modifié

Informations réservées aux professionnels de santé

Non modifié

Autres

Non modifié