
Protocole d'utilisation thérapeutique (PUT)

Accès compassionnel –

URSOFALK 250 mg/5 ml, suspension buvable

La demande

Spécialité	URSOFALK 250 mg/5 ml, suspension buvable
DCI	acide ursodésoxycholique
Critères d'octroi	Traitement des maladies hépato-biliaires associées à la mucoviscidose chez les enfants âgés de 1 mois à 6 ans ou chez les patients qui ne peuvent pas avaler les formes solides d'acide ursodésoxycholique (AUDC).
Périodicité des rapports de synthèse	1 an

Renseignements administratifs

Contact laboratoire titulaire ou CRO	INRESA 1 rue Jean Monnet 68870 Bartenheim tel +33 (0)3 89 70 76 60 Fax : +33 (0)3 89 70 78 65 Mail info@inresa.fr
Contact à l'ANSM	aac@ansm.sante.fr
CRPV en charge du suivi du médicament en AAC, le cas échéant	Brest
Contact du délégué à la protection des données (DPO) du laboratoire	info@inresa.fr

Dernière date de mise à jour : 16/01/2023

Retrouvez toutes les informations sur ce médicament en AAC :

<https://ansm.sante.fr/documents/referance/referentiel-des-autorisations-dacces-compassionnel>

Glossaire

AAC :	Autorisation d'Accès Compassionnel
AMM :	Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM :	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
ATU :	Autorisation Temporaire d'Utilisation
E-saturne :	Application de téléservice de demandes d'AAC
RCP :	Résumé des caractéristiques du produit
NIP :	Note d'information prescripteur
PUT :	Protocole d'utilisation thérapeutique

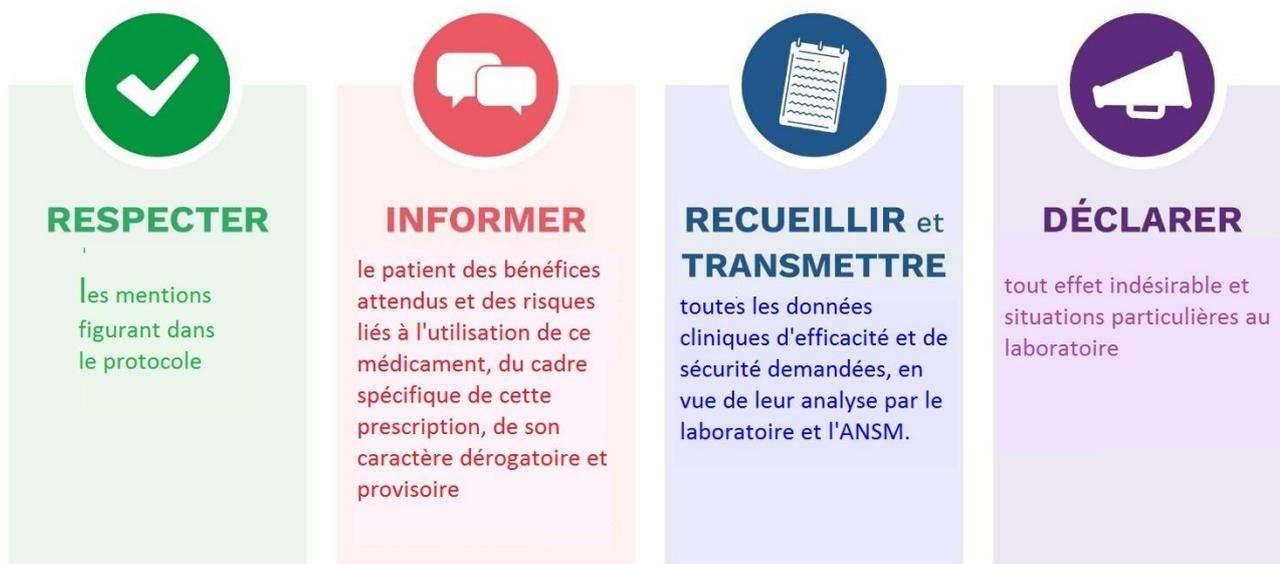
Sommaire

Informations à destination des prescripteurs et des pharmacies à usage intérieur	4
Le médicament	6
Calendrier des visites	8
Annexes	9
Annexe 1. Rôle des différents acteurs	9
Annexe 2. Documents d'information à destination des patients avant toute prescription d'un médicament en autorisation d'accès compassionnel : URSOFALK 250 mg/5 ml, suspension buvable	12
Annexe 3. Résumé des Caractéristiques du Produit / Notice destinée aux prescripteurs	22
Annexe 4. Modalités de recueil des effets indésirables suspectés d'être liés au traitement et de situations particulières	29
Annexe 5. Annexe 5. Fiche de déclaration d'effet indésirable et de grossesse	31

Informations à destination des prescripteurs et des pharmacies à usage intérieur

Vous souhaitez prescrire ou dispenser un médicament disponible au titre d'une autorisation d'accès compassionnel.

Cette autorisation vous engage à



Participer à cette démarche, c'est permettre au patient de bénéficier du traitement dans les meilleures conditions et contribuer au développement des connaissances scientifiques

* Une autorisation d'accès compassionnel est toujours temporaire, délivrée pour une durée d'un an maximum et renouvelable. Elle peut être retirée ou suspendue si les conditions qui ont conduit à son octroi ne sont plus remplies ou pour des motifs de santé publique.

Le dispositif des autorisations d'accès compassionnel (AAC) remplace celui des autorisations temporaires d'utilisation (ATU) nominatives. Pour plus d'informations sur le dispositif d'accès compassionnel, veuillez consulter le site internet de l'ANSM (<https://ansm.sante.fr/vos-demarches/professionel-de-sante/demande-dautorisation-dacces-compassionnel>).

L'autorisation d'accès compassionnel est une procédure permettant l'utilisation, à titre exceptionnel, d'un médicament dans une indication précise en l'absence de demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM) ou avant la délivrance d'une telle AMM pour ce médicament, dès lors que toutes les conditions suivantes sont remplies :

- la maladie est grave, rare ou invalidante ;
- il n'existe pas de traitement approprié ;
- l'efficacité et la sécurité de ce médicament, pour l'indication considérée, sont présumées favorables au regard des données cliniques disponibles (résultats des essais thérapeutiques) ;

- la mise en œuvre du traitement ne peut être différée ;
- le patient ne peut participer à une recherche impliquant la personne humaine ;
- et, lorsque le médicament fait l'objet d'une recherche impliquant la personne humaine dans l'indication, le laboratoire s'est engagé à demander une autorisation d'accès précoce (= équivalent des anciennes ATU cohorte) auprès de la HAS et de l'ANSM.

L'AAC est subordonnée au respect d'un protocole d'utilisation thérapeutique (PUT), présent document, dont les objectifs sont les suivants :

- Apporter aux prescripteurs et aux patients toute l'information pertinente sur le médicament et son utilisation. À cette fin, vous trouverez dans ce document :
 - une description du médicament ainsi que les conditions d'utilisation et de prescription du médicament,
 - des notes d'information que le prescripteur doit remettre au patient avant toute prescription du médicament (voir annexe 2) ;
- Organiser la surveillance des patients notamment via le recueil des effets indésirables/situations particulières auprès du laboratoire via la fiche de déclaration en annexe 5. Ces informations sont analysées par le laboratoire et transmises à l'ANSM sous la forme d'un rapport périodique de synthèse ; un résumé de ce rapport, validé par l'ANSM en concertation avec le Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) désigné en charge du suivi national le cas échéant, qui est ensuite publié sur son site Internet et transmis par le laboratoire aux professionnels de santé concernés.

Le médicament

Spécialité(s) concernée(s)

URSOFALK 250 mg/5 ml, suspension buvable

Caractéristiques du médicament

L'acide ursodésoxycholique est un acide biliaire naturel présent en très faible quantité chez l'homme. Il 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.

Critères d'octroi

Traitement des maladies hépato-biliaires associées à la mucoviscidose chez les enfants âgés de 1 mois à 6 ans ou chez les patients qui ne peuvent pas avaler les formes solides d'acide ursodésoxycholique (AUDC).

Posologie

Voie orale

Posologie

Pour le traitement des maladies hépato-biliaires associées à la mucoviscidose, la dose quotidienne recommandée est fonction du poids corporel et doit être répartie en 2 à 3 prises par jour :

Enfants < 10 kg : 20 mg/kg/jour soit 0,4 ml/kg/jour répartis en 2 à 3 prises

Enfants et adultes > 10 kg : 20-25 mg/kg/jour soit 0,4 – 0,5 ml/kg/jour répartis en 2 à 3 prises

La dose peut être augmentée jusqu'à 30 mg/kg/jour si nécessaire.

Mode d'administration

Pour les enfants de poids corporel faible, il convient d'utiliser une seringue orale, non fournie, pour prélever la dose d'URSOFALK 250 mg/5 ml, suspension buvable

Table de conversion en mL :

Volume	Acide ursodésoxycholique
0,25 ml	≈ 12,5 mg
0,5 ml	≈ 25 mg
1 ml	≈ 50 mg
1,5 ml	≈ 75 mg
2 ml	≈ 100 mg

Chez les patients de plus de 10 kg, il convient d'utiliser le gobelet doseur fourni avec URSOFALK 250 mg/5 ml, suspension buvable.

Table de conversion pour le gobelet doseur :

	Volume	Acide ursodésoxycholique
1 gobelet doseur	≈ 5 ml	≈ 250 mg
$\frac{3}{4}$ gobelet doseur	≈ 3,75 ml	≈ 187,5 mg
$\frac{1}{2}$ gobelet doseur	≈ 2,5 ml	≈ 125 mg
$\frac{1}{4}$ gobelet doseur	≈ 1,25 ml	≈ 62,5 mg

Conditions de prescription et de délivrance

Dans le cadre de l'AAC, URSOFALK 250 mg/5 ml, suspension buvable est soumis à prescription hospitalière. Seuls les prescripteurs et les pharmaciens exerçant dans un établissement de santé public ou privé peuvent respectivement le prescrire et le dispenser.

Calendrier des visites

Remise de la note d'information destinée au patient par le médecin prescripteur	Visite initiale
Déclaration de conformité aux critères d'octroi du référentiel AAC	Demande d'autorisation auprès de l'ANSM
Suivi des effets indésirables/situation particulières	Tout au long du traitement

Annexes

Annexe 1. Rôle des différents acteurs

1. Rôle des professionnels de santé

1.1. Le prescripteur

L'autorisation d'accès compassionnel implique le strict respect des mentions définies figurant dans le protocole, notamment les critères d'octroi, les conditions de prescription et de délivrance, ainsi que l'information et le cas échéant le suivi prospectif des patients traités tels que prévus par le PUT.

Avant tout traitement, le prescripteur :

- prend connaissance du présent PUT et du RCP ou de la NIP, le cas échéant ;
- vérifie l'éligibilité de son patient aux critères d'octroi du médicament disposant d'une autorisation d'accès compassionnel ;
- informe, de manière orale et écrite via le document d'information disponible en annexe 2, le patient, son représentant légal, s'il s'agit d'un mineur, la personne chargée de la mesure de protection juridique, s'il s'agit d'un majeur faisant l'objet d'une mesure de protection juridique avec représentation relative à la personne, ou la personne de confiance que le patient a désignée :
 - de l'absence d'alternative thérapeutique, des risques encourus, des contraintes et des bénéfices susceptibles d'être apportés par le médicament ;
 - du caractère dérogatoire de la prise en charge par l'Assurance maladie du médicament prescrit dans le cadre de l'autorisation d'accès compassionnel ;
 - des modalités selon lesquelles cette prise en charge peut, le cas échéant, être interrompue.

Le prescripteur veille à la bonne compréhension de ces informations.

- soumet la demande d'AAC via e-saturne à l'ANSM ;
- en cas de demande non conforme aux critères ou en l'absence de critères, justifie sa demande.

Après réception de l'autorisation de l'ANSM, le prescripteur informe le médecin traitant du patient.

Le prescripteur indique sur l'ordonnance la mention suivante : « Prescription au titre d'un accès compassionnel en dehors du cadre d'une autorisation de mise sur le marché ».

Suite à l'initiation du traitement, le prescripteur planifie des visites de suivi au cours desquelles il devra également :

- rechercher l'apparition d'une éventuelle contre-indication à la poursuite du traitement ;
- rechercher la survenue d'effets indésirables et situations particulières, procéder à leur déclaration, le cas échéant selon les modalités prévues en annexe 4.

Si le prescripteur souhaite poursuivre le traitement, il soumet, avant la date d'échéance de l'AAC, la demande de renouvellement de l'AAC via e-saturne à l'ANSM.

1.2. Le pharmacien

Seules les pharmacies à usage intérieur d'un établissement de santé ou les pharmaciens ayant passé convention avec un établissement de santé peuvent délivrer les médicaments faisant l'objet d'une AAC.

Le pharmacien :

- commande le médicament auprès du laboratoire sur la base de l'AAC et assure la gestion du stock ;
- assure la dispensation du médicament sur prescription du médecin, après avoir vérifié que le patient dispose d'une AAC valide ;
- déclare tout effet indésirable suspecté d'être lié au traitement et situations particulières qui lui seraient rapportés selon les modalités prévues en annexe 4.

2. Rôle du patient

Tout patient, ou son représentant légal, ou la personne de confiance qu'il a désignée, ou les associations agréées que pourrait solliciter le patient :

- prennent connaissance des informations délivrées par le médecin et notamment des documents d'information sur le traitement qui ont été remis (voir annexe 2) ;
- informent les professionnels de santé de tout effet indésirable ou effectuent la déclaration sur le portail de signalement : www.signalement-sante.gouv.fr, y compris lors de la grossesse ou de l'allaitement ;
- informent les professionnels de santé de tous les cas d'abus, de mésusage, de pharmacodépendance, d'erreurs médicamenteuses et de surdosages.

3. Rôle du laboratoire

L'entreprise qui assure l'exploitation du médicament :

- collecte et analyse toutes les informations recueillies dans le cadre du PUT, notamment les données de pharmacovigilance. Il établit selon la périodicité définie en 1^{ère} page, le rapport de synthèse accompagné d'un projet de résumé qu'il transmet à l'ANSM et le cas échéant au CRPV en charge du suivi de l'accès compassionnel et transmet après validation par l'ANSM le résumé de ce rapport, également publié sur le site internet de l'ANSM, aux médecins, aux pharmacies à usage intérieur concernées ainsi qu'à l'ensemble des CRPV et Centres antipoison ;
- sur demande du CRPV, lui soumet les éléments complémentaires requis ;
- respecte et applique les obligations réglementaires en matière de pharmacovigilance : il enregistre, documente, et déclare via Eudravigilance tout effet indésirable suspecté d'être dû au médicament selon les conditions prévues à l'article R. 5121-166 du Code de la santé publique et aux GVP Module VI (*Collection, management and submission of reports of suspected adverse reactions to medicinal products*) ;
- contacte l'ANSM sans délai et le cas échéant le CRPV en charge du suivi en cas de signal émergent de sécurité (quels que soient le pays de survenue et le cadre

d'utilisation du médicament concerné) ou de fait nouveau susceptible d'avoir un impact sur le rapport bénéfice/risque du médicament et nécessitant le cas échéant d'adresser rapidement une information aux utilisateurs du médicament en AAC (médecins, pharmaciens, patients), conformément aux GVP Module IX (*Emergent Safety Issues*) ;

- s'assure du bon usage du médicament dans le cadre des AAC ;
- approvisionne en conséquence la PUI et assure le suivi de lots ;
- appose un étiquetage en français sur les boîtes de URSOFALK 250 mg/5 ml, suspension buvable et intègre également une notice en français.

4. Rôle de l'ANSM

L'ANSM :

- évalue le médicament, notamment les données d'efficacité, de sécurité, de fabrication et de contrôle, pour permettre son utilisation dans le cadre des AAC ;
- évalue les demandes d'AAC pour chaque patient ;
- valide le présent PUT.

À la suite de la délivrance des AAC, l'ANSM :

- prend connaissance des informations transmises par le laboratoire ainsi que par le CRPV en charge du suivi du médicament en AAC le cas échéant et prend toute mesure utile de manière à assurer la sécurité des patients et le bon usage du médicament ;
- évalue en collaboration avec le CRPV sus cité le cas échéant les rapports périodiques de synthèse fournis par le laboratoire et publie le résumé de ces rapports ;
- informe sans délai le laboratoire et le CRPV sus cité le cas échéant en cas de signal émergent de sécurité qui lui aurait été notifié ou déclaré directement qui pourrait remettre en cause les AAC ;
- modifie le PUT en fonction de l'évolution des données disponibles, suspend ou retire les AAC si les conditions d'octroi ne sont plus remplies ou pour des motifs de santé publique.

L'ANSM diffuse sur son site internet un référentiel des médicaments en accès dérogatoire (<https://ansm.sante.fr/documents/referencereferentiel-des-specialites-en-access-derogatoire>) et toutes les informations nécessaires pour un bon usage de ces médicaments, les PUT correspondants ainsi que les résumés des rapports de synthèse périodiques.

5. Rôle du CRPV en charge du suivi du médicament en AAC

Le centre régional de pharmacovigilance (CRPV) de Brest assure le suivi de pharmacovigilance du médicament en AAC au niveau national. Il est destinataire (via le laboratoire) des rapports périodiques de synthèse et des résumés de ces rapports. Il effectue une analyse critique de ces documents afin d'identifier et d'évaluer les éventuels signaux de sécurité soulevés par le rapport de synthèse et valide le contenu du résumé. À cette fin, il peut demander au laboratoire de lui fournir toute information complémentaire nécessaire à l'évaluation.

Annexe 2. Documents d'information à destination des patients avant toute prescription d'un médicament en autorisation d'accès compassionnel : URSOFALK 250 mg/5 ml, suspension buvable

Note d'information sur l'autorisation d'accès compassionnel

Dans le cas où le patient serait dans l'incapacité de prendre connaissance de cette information, celle-ci sera donnée à son représentant légal ou, le cas échéant, à la personne de confiance qu'il a désignée

Votre médecin vous a proposé un traitement par URSOFALK 250 mg/5 ml, suspension buvable dans le cadre d'une autorisation d'accès compassionnel (AAC).

Ce document a pour objectif de vous informer sur cette prescription et ce à quoi elle vous engage. Il complète les informations de votre médecin et vous aidera à prendre une décision à propos de ce traitement.

Qu'est-ce qu'une autorisation d'accès compassionnel ?

Le dispositif d'autorisation d'accès compassionnel (AAC) permet la mise à disposition dérogatoire en France de médicaments ne disposant pas d'autorisation de mise sur le marché (AMM) pour le traitement de maladies graves, rares ou invalidantes. L'efficacité et la sécurité et du médicament que vous propose votre médecin sont présumées favorables par l'ANSM au vu des données disponibles.

L'objectif est de vous permettre de bénéficier de ce traitement à titre exceptionnel

Lorsqu'il vous est prescrit un médicament dans le cadre d'une AAC, vous ne participez pas à un essai clinique. L'objectif principal est de vous soigner et non de tester le médicament. Vous n'avez donc pas à faire d'examen supplémentaires en plus de ceux prévus dans votre prise en charge habituelle.

L'AAC peut être suspendue ou retirée si les conditions initiales ci-dessus ne sont plus remplies, ou pour des motifs de santé publique.

Les médicaments mis à disposition dans ce cadre sont intégralement pris en charge par l'Assurance maladie, sans avance de frais de votre part.

Vous pouvez en parler avec votre médecin. N'hésitez pas à poser toutes vos questions. Il vous donnera des informations sur les bénéfices attendus de ce médicament dans votre situation mais aussi sur les incertitudes ou inconvénients (effets indésirables, contraintes de prise, etc.).

Vous êtes libre d'accepter ou de refuser la prescription de ce médicament.

En pratique, comment allez-vous recevoir ce médicament ?

Demandez des précisions à votre médecin ou reportez-vous à la notice du médicament dans sa boîte s'il y en a une.

L'utilisation de ce médicament est encadrée. Si vous prenez ce médicament chez vous, il est important :

- de respecter les conseils qui vous ont été donnés pour le prendre et le conserver (certains médicaments doivent être conservés au réfrigérateur, sont à prendre à distance ou pendant les repas, etc.) ;
- de demander des précisions sur le lieu où vous pourrez vous le procurer. Les médicaments en accès compassionnel ne sont généralement disponibles que dans

des hôpitaux. Au besoin, demandez à l'équipe qui vous suit si votre médicament peut être disponible dans un hôpital près de chez vous.

À quoi cela vous engage-t-il ? Quelles seront vos contraintes ?

Comme il existe peu de recul sur l'utilisation du médicament qui vous est proposé, son utilisation est sous surveillance et décrite en détail dans le protocole d'utilisation thérapeutique (PUT) disponible sur le site internet de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM).

Votre retour sur ce traitement est essentiel. C'est pourquoi votre avis sur ce médicament et les effets qu'il a sur vous seront recueillis de deux façons : à chaque consultation avec votre médecin et à tout moment entre les visites en cas d'effets indésirables.

À chaque consultation

- Votre médecin va vous poser des questions sur la façon dont vous vous sentez avec ce traitement et rassembler des données personnelles sur votre santé.

Chez vous, entre les consultations

Si vous ne vous sentez pas comme d'habitude ou en cas de symptôme nouveau ou inhabituel : parlez-en à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

Vous pouvez, en complément, déclarer les effets indésirables, en précisant qu'il s'agit d'un médicament en autorisation d'accès compassionnel, directement via le portail de signalement - site internet : www.signalement-sante.gouv.fr

Il est important que vous déclariez les effets indésirables du médicament, c'est-à-dire les conséquences inattendues ou désagréables du traitement que vous pourriez ressentir (douleurs, nausées, diarrhées, etc.).

Combien de temps dure une autorisation d'accès compassionnel ?

L'AAC est temporaire, dans l'attente que le médicament puisse le cas échéant disposer d'une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) et être commercialisé. La durée de validité est précisée sur l'autorisation délivrée par l'ANSM et ne peut dépasser un an. Elle peut être renouvelée sur demande du prescripteur qui jugera de la nécessité de prolonger le traitement.

Elle peut être suspendue ou retirée par l'ANSM dans des cas très particuliers, en fonction des nouvelles données, si les conditions d'octroi ne sont plus respectées ou autre motif de santé publique.

Pour en savoir plus

- Notice du médicament que vous allez prendre (<https://ansm.sante.fr/tableau-acces-derogatoire/ursofalk-250-mg-5-ml-suspension-buvable>)
- Protocole d'utilisation thérapeutique de votre médicament, (<https://ansm.sante.fr/documents/referencereferentiel-des-specialites-en-acces-derogatoire>)
- Informations générales sur les autorisations d'accès compassionnel des médicaments (<https://ansm.sante.fr/vos-demarches/professionel-de-sante/demande-dautorisation-dacces-compassionnel>)

Des associations de patients impliquées dans votre maladie peuvent vous apporter aide et soutien. Renseignez-vous auprès de l'équipe médicale qui vous suit.

Ce document a été élaboré par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, en collaboration avec le laboratoire INRESA.

Notice destinée aux patients

1. QU'EST-CE QUE URSOFALK 250 MG/5 ML, SUSPENSION BUVABLE ET DANS QUELS CAS EST-IL UTILISÉ ?

L'acide ursodésoxycholique, la substance active d'URSOFALK 250 mg/5 ml, suspension buvable, est un acide biliaire naturel. Il est présent en petites quantités dans les sécrétions biliaires chez l'Homme.

URSOFALK 250 mg/5 ml, suspension buvable est indiqué dans le traitement de maladies hépatiques associées à la mucoviscidose chez les enfants âgés de 1 mois à 6 ans et les patients ne pouvant avaler les comprimés ou les gélules.

Classe pharmacothérapeutique : acide biliaire ; code ATC : A05AA.

Vous devez vous adresser à votre médecin si vous ne ressentez aucune amélioration ou si vous vous sentez moins bien.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT DE PRENDRE URSOFALK 250 MG/5 ML , SUSPENSION BUVABLE ?

Ne prenez jamais URSOFALK 250 mg/5 ml, suspension buvable :

- Si vous êtes allergique à la substance active ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament, mentionnés dans la rubrique 6.
- Si vous avez une inflammation aiguë de la vésicule ou des voies biliaires.
- Si vous souffrez d'une obstruction des voies biliaires (occlusion du canal cholédoque ou cystique).
- Si vous souffrez de fréquentes douleurs spasmodiques abdominales hautes (coliques biliaires).
- Si votre médecin a diagnostiqué un calcul biliaire calcifié.
- Si la capacité de votre vésicule biliaire à se contracter est altérée.
- Si vous souffrez d'une obstruction des voies biliaires, même après une opération pour augmenter le flux biliaire (atrésie des voies biliaires).

Parlez-en à votre médecin même si vous avez été dans l'un de ces cas dans le passé.

Avertissements et précautions

URSOFALK 250 mg/5 ml, suspension buvable doit être utilisé sous le contrôle d'un médecin.

Votre médecin vérifiera régulièrement que votre foie fonctionne correctement, toutes les 4 semaines pendant les 3 premiers mois de traitement. Ensuite, la surveillance sera réalisée tous les 3 mois.

Informez immédiatement votre médecin si vous avez des diarrhées, car il est possible que cela nécessite une diminution de la dose ou une interruption du traitement avec URSOFALK 250 mg/5 ml, suspension buvable.

Autres médicaments et URSOFALK 250 mg/5 ml, suspension buvable

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament car l'effet de certains médicaments peut être modifié.

URSOFALK 250 mg/5 ml, suspension buvable peut diminuer l'effet des médicaments suivants :

- Colestyramine, colestipol (médicaments utilisés pour diminuer le taux de lipides dans le sang) ou des antiacides contenant de l'hydroxyde d'aluminium ou de la smectite (alumine) pour traiter les brûlures d'estomac. Si vous prenez un médicament qui contient une de ces substances, sa prise doit être décalée de 2 heures au minimum avant ou après la prise d'URSOFALK 250 mg/5 ml, suspension buvable.
- Ciprofloxacine, dapsone (antibiotiques), nitrendipine (médicament pour le traitement de l'hypertension) et d'autres médicaments qui sont dégradés de manière similaire : il est possible que votre médecin modifie la dose de ces médicaments.

URSOFALK 250 mg/5 ml, suspension buvable peut modifier l'effet des médicaments suivants :

- Ciclosporine (médicament qui inhibe le système immunitaire). Si vous utilisez la ciclosporine, votre médecin doit mesurer la concentration de ciclosporine dans le sang. Si nécessaire, votre médecin effectuera un ajustement de la dose.
- Rosuvastatine (médicament pour le traitement de taux élevés de lipides dans le sang).

URSOFALK 250 mg/5 ml, suspension buvable avec des aliments, boissons et de l'alcool

Sans objet.

Grossesse, allaitement et fertilité

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

Grossesse

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

- Vous ne devez pas prendre ce médicament pendant la grossesse à moins que votre médecin pense que cela est absolument nécessaire. L'utilisation d'URSOFALK au cours des trois premiers mois de grossesse peut avoir des répercussions sur le fœtus.
- Faites un test de grossesse avant de prendre ce médicament.
- Utilisez une méthode efficace de contraception : les contraceptifs non-hormonaux (méthodes barrière) ou les contraceptifs oraux contenant de faibles doses d'œstrogènes sont recommandés.
- Ne prenez pas ce médicament si vous allaitez car le principe actif de ce médicament peut passer dans le lait maternel. Si un traitement par URSOFALK est nécessaire, arrêtez alors l'allaitement.

Allaitement

Il n'existe que quelques rares cas documentés de la prise d'URSOFALK 250 mg/5 ml, suspension buvable durant l'allaitement. Le taux d'acide ursodésoxycholique dans le lait maternel est très faible. Le risque d'effets secondaires pour les enfants nourris au lait maternel est négligeable.

Fertilité

Les études effectuées chez l'animal n'ont montré aucun effet de ce médicament sur la fertilité et la capacité à procréer. A ce jour, il n'y a aucun effet connu de ce médicament sur la fertilité et la capacité à procréer chez l'Homme.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

URSOFALK 250 mg/5 ml, suspension buvable n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

URSOFALK 250 mg/5 ml, suspension buvable contient des excipients à effets notoires

URSOFALK 250 mg/5 ml, suspension buvable contient des composés sodiques (carmellose sodique, chlorure de sodium, citrate de sodium, cyclamate de sodium).

3. COMMENT PRENDRE URSOFALK 250 MG/5 ML, SUSPENSION BUvable ?

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les instructions de cette notice ou les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

La dose quotidienne recommandée est de 20 à 25 mg d'acide ursodésoxycholique par kg de poids corporel répartie en 2 à 3 prises. Si besoin, votre médecin peut augmenter la dose journalière à 30 mg par kg de poids corporel.

Ouverture du flacon avec un bouchon avec une sécurité-enfant

Agitez bien le flacon fermé avant ouverture.

Appuyez fermement sur le dessus du bouchon et tournez simultanément vers la gauche pour ouvrir le flacon.

Chez l'enfant pesant moins de 10 kg, les doses individuelles doivent être prélevées avec une seringue, car les volumes inférieurs à 1,25 ml (1/4 de gobelet) ne peuvent pas être mesurés avec le gobelet doseur.

Utilisez une seringue de 2 ml avec une graduation de 0,1 ml. Veuillez noter que la boîte ne contient pas de seringue. Veuillez l'acheter chez votre pharmacien.

Administration de la dose avec une seringue :

1. Bien agiter le flacon avant l'ouverture.
2. Ouvrir le flacon en appuyant fermement sur le dessus du bouchon et en tournant simultanément vers la gauche
3. Verser une petite quantité de suspension buvable dans le gobelet doseur fourni.
4. Prélever un volume légèrement supérieur au volume nécessaire à l'aide de la seringue.
5. Éliminer les bulles d'air de la suspension buvable prélevée en tapotant la seringue.
6. Vérifiez que le volume prélevé correspond au volume requis et l'ajuster si nécessaire.
7. Refermez le flacon avec le bouchon en plastique
8. Administrez avec précaution le contenu de la seringue dans la bouche de votre enfant en dirigeant le liquide vers l'intérieur de sa joue.
9. Nettoyez le gobelet doseur à l'eau après chaque utilisation.

Ne pas prélever la suspension buvable directement dans le flacon.

Ne pas remettre la suspension buvable non utilisée de la seringue ou du gobelet doseur dans le flacon.

Jusqu'à 10 kg de poids corporel : posologie de 20 mg d'acide ursodésoxycholique/kg/jour

Doseur : seringue à usage unique

Poids corporel (kg)	URSOFALK 250 mg/5 ml Suspension (ml)	
	matin	soir
4 kg	0,8	0,8
4,5 kg	0,9	0,9
5 kg	1,0	1,0
5,5 kg	1,1	1,1
6 kg	1,2	1,2
6,5 kg	1,3	1,3
7 kg	1,4	1,4
7,5 kg	1,5	1,5
8 kg	1,6	1,6
8,5 kg	1,7	1,7
9 kg	1,8	1,8
9,5 kg	1,9	1,9
10 kg	2,0	2,0

Administration de la dose avec le gobelet doseur (à partir de 10 kg) :

1. Bien agiter le flacon avant l'ouverture.
2. Ouvrir le flacon en appuyant fermement sur le dessus du bouchon et en tournant simultanément vers la gauche
3. Verser la suspension buvable dans le gobelet doseur fourni.
4. Refermez le flacon avec le bouchon en plastique
5. Nettoyez le gobelet doseur à l'eau après chaque utilisation.

Exemple pour les patients de plus de 10 kg de poids corporel : posologie de 20-25 mg d'acide ursodésoxycholique/kg/jour

Poids Corporel (kg)	Posologie journalière en acide ursodésoxycholique (mg/kg de poids corporel)	Gobelet doseur*	
		matin	soir
11-12	21-23	½	½
13-15	21-23	½	¾
16-18	21-23	¾	¾
19-21	21-23	¾	1
22-23	22-23	1	1
24-26	22-23	1	1¼
27-29	22-23	1¼	1¼
30-32	21-23	1¼	1½
33-35	21-23	1½	1½
36-38	21-23	1½	1¾
39-41	21-22	1¾	1¾
42-47	20-22	1¾	2
48-56	20-23	2¼	2¼
57-68	20-24	2¾	2¾
69-81	20-24	3¼	3¼
82-100	20-24	4	4
>100		4½	4½

Table de conversion :

	Volume	Acide ursodésoxycholique
1 gobelet doseur	≈5 ml	≈250 mg
¾ gobelet doseur	≈3,75 ml	≈187,5 mg

½ gobelet doseur	≈2,5 ml	≈125 mg
¼ gobelet doseur	≈1,25 ml	≈62,5 mg

Adressez-vous à votre médecin si vous avez l'impression que l'effet d'URSOFALK 250 mg/5 ml, suspension buvable est trop fort ou trop faible.

Si vous avez pris plus d'URSOFALK 250 mg/5 ml, suspension buvable que vous n'auriez dû

Des diarrhées peuvent survenir en cas de surdosage. En cas de diarrhées persistantes informez immédiatement votre médecin. En cas de diarrhées, vous devez veiller à un apport en liquide suffisant de manière à équilibrer la teneur en liquide et en sels (électrolytes).

Si vous oubliez de prendre URSOFALK 250 mg/5 ml, suspension buvable

Ne prenez pas une dose plus élevée à la prochaine prise mais poursuivez le traitement à la dose prescrite par votre médecin.

Si vous arrêtez de prendre URSOFALK 250 mg/5 ml, suspension buvable

Si vous voulez interrompre ou arrêter le traitement par URSOFALK 250 mg/5 ml, suspension buvable, parlez-en avant avec votre médecin.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde. Les effets indésirables suivants peuvent survenir avec ce médicament :

Fréquents (pouvant affecter plus de 1 personne sur 10) :

- Selles molles
- Diarrhée

Très rare (pouvant affecter moins de 1 personne sur 10 000) :

- Lors du traitement de la cholangite biliaire primitive : douleurs importantes au niveau supérieur droit du ventre et forte aggravation de la cholangite biliaire primitive (décompensation hépatique) qui régresse partiellement à l'arrêt du traitement
- Calcification des calculs biliaires
- Urticaire

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

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

5. COMMENT CONSERVER URSOFALK 250 MG/5 ML, SUSPENSION BUVABLE ?

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

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage et le flacon après Exp. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Après ouverture du flacon, la durée de conservation est de 16 semaines.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. CONTENU DE L'EMBALLAGE ET AUTRES INFORMATIONS

Ce que contient URSOFALK 250 mg/5 ml, suspension buvable

La substance active est :

Acide ursodésoxycholique..... 250 mg

Dans 5 ml de suspension buvable

Les autres excipients sont : acide benzoïque, acide citrique, glycérol, cellulose microcristalline, carmellose sodique, chlorure de sodium, citrate de sodium, cyclamate de sodium, propylène glycol, eau purifiée, xylitol, arôme citron.

Ce médicament contient 1,5 mg d'acide benzoïque par ml. L'acide benzoïque peut accroître le risque ictère (jaunissement de la peau et des yeux) chez les nouveau-nés.

Ce médicament contient 10 mg de propylène glycol par ml. Si votre enfant a moins de 5 ans, demandez à votre médecin ou à votre pharmacien avant de lui administrer ce médicament, en particulier si le bébé reçoit d'autres médicaments contenant du propylène glycol ou de l'alcool.

Ce médicament contient 0,10 mmol (2.3 mg) de sodium par ml. Cette quantité doit être prise en compte en cas de régime sans sodium.

Qu'est-ce que URSOFALK 250 mg/5 ml, suspension buvable et contenu de l'emballage extérieur

URSOFALK 250 mg/5 ml, suspension buvable est une suspension homogène contenant des petites bulles d'air, blanche avec une odeur de citron.

URSOFALK 250 mg/5 ml, suspension buvable est disponible en boîte en carton contenant un flacon en verre brun de 250 ml et un gobelet doseur.

Annexe 3. Résumé des Caractéristiques du Produit/ Notice destinée aux prescripteurs

Résumé des Caractéristiques du Produit

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

URSOFALK 250 mg/5 ml, suspension buvable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Acide ursodésoxycholique 250 mg
pour 5 ml de suspension buvable

Excipients à effet notoire : propylène glycol (10 mg/ml), sodium (2,2 mg/ml), acide benzoïque (1,5 mg/ml)

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Suspension buvable

Suspension homogène contenant des petites bulles d'air, blanche avec une odeur de citron.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Traitement des maladies hépato-biliaires associées à la mucoviscidose chez les enfants âgés de 1 mois à 6 ans ou chez les patients qui ne peuvent pas avaler les formes solides d'acide ursodésoxycholique (AUDC).

4.2. Posologie et mode d'administration

Voie orale

Posologie

Pour le traitement des maladies hépato-biliaires associées à la mucoviscidose, la dose quotidienne recommandée est fonction du poids corporel et doit être répartie en 2 à 3 prises par jour :

Enfants < 10 kg : 20 mg/kg/jour soit 0,4 ml/kg/jour répartis en 2 à 3 prises

Enfants > 10 kg : 20-25 mg/kg/jour soit 0,4 – 0,5 ml/kg/jour répartis en 2 à 3 prises

La dose peut être augmentée jusqu'à 30 mg/kg/jour si nécessaire.

Mode d'administration

Pour les enfants de petit poids, il convient d'utiliser une seringue orale, non fournie, pour prélever la dose d'URSOFALK 250 mg/5 ml, suspension buvable.

Table de conversion en mL :

Volume	Acide ursodésoxycholique
0,25 ml	≈ 12.5 mg
0,5 ml	≈ 25 mg
1 ml	≈ 50 mg
1,5 ml	≈ 75 mg
2 ml	≈ 100 mg

Chez les patients de plus de 10 kg, il convient d'utiliser le gobelet doseur fourni avec URSOFALK 250 mg/5 ml, suspension buvable.

Table de conversion pour le gobelet doseur :

	volume	Acide ursodésoxycholique
1 gobelet doseur	≈ 5 ml	≈ 250 mg
$\frac{3}{4}$ gobelet doseur	≈ 3,75 ml	≈ 187,5 mg
$\frac{1}{2}$ gobelet doseur	≈ 2,5 ml	≈ 125 mg
$\frac{1}{4}$ gobelet doseur	≈ 1,25 ml	≈ 62,5 mg

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité aux acides biliaires ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Inflammation aiguë de la vésicule ou des voies biliaires,
- Occlusion des voies biliaires (occlusion du canal cholédoque ou du canal cystique),
- Fréquents épisodes de coliques biliaires,
- Calculs biliaires calcifiés radio-opaques,
- Anomalie de la contractilité de la vésicule biliaire,

Contre-indication chez les enfants et adolescents

- Echec d'une hépatoentérostomie ou d'une restauration du flux biliaire chez les enfants présentant une atrésie des voies biliaires.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Le traitement par URSOFALK doit être surveillé par un médecin.

Durant les 3 premiers mois de traitement, le médecin doit contrôler les paramètres hépatiques ASAT (SGOT), ALAT (SGPT) et γ -GT toutes les 4 semaines, puis tous les 3 mois. Le suivi de ces paramètres doit assurer un diagnostic précoce de toute altération éventuelle de la fonction hépatique.

La posologie doit être réduite en cas de diarrhée. Le traitement est interrompu en cas de diarrhée persistante.

Les patientes en âge de procréer traitées par URSOFALK 250 mg/5 ml, suspension buvable doivent utiliser une méthode de contraception non hormonale efficace car les anticonceptionnels hormonaux peuvent favoriser la formation de calculs biliaires (voir section 4.5 et 4.6).

Un gobelet doseur (équivalent à 5 ml) d'URSOFALK 250 mg/5 ml, suspension buvable contient 0,50 mmol (11,39 mg) de sodium. Cette quantité doit être prise en compte chez le patient soumis à un régime sans sodium.

URSOFALK 250 mg/5 ml Suspension contient 1,5 mg d'acide benzoïque par ml. Chez le nouveau-né, la bilirubine est déplacée de l'albumine par l'acide benzoïque pouvant aggraver l'ictère néonatal jusqu'à l'ictère nucléaire.

URSOFALK 250 mg/5 ml Suspension contient 10 mg de propylène glycol par ml.

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

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

URSOFALK 250 mg/5 ml, suspension buvable ne doit pas être administré en même temps que la colestyramine, le colestipol ou des antiacides contenant de l'hydroxyde d'aluminium et/ou de la smectite (alumine), car ces produits se lient à l'AUDC dans l'intestin empêchant son absorption et son efficacité. Si l'utilisation de tels produits est nécessaire, ils doivent être pris au minimum 2 heures avant ou après.

URSOFALK 250 mg/5 ml, suspension buvable peut avoir un effet sur l'absorption de la ciclosporine dans l'intestin. Chez les patients prenant de la ciclosporine, la concentration sérique de la ciclosporine doit être contrôlée par le médecin et la posologie de la ciclosporine peut être éventuellement ajustée.

Dans de rares cas, URSOFALK 250 mg/5 ml, suspension buvable peut réduire l'absorption de la ciprofloxacine.

Dans une étude clinique chez des sujets sains, l'association d'AUDC (500 mg/jour) et de rosuvastatine (20 mg/jour) a montré une légère augmentation de la concentration plasmatique de la rosuvastatine. La pertinence clinique de cette interaction, ainsi qu'avec les autres statines, n'est pas connue.

Il a été montré que l'AUDC chez le sujet sain réduit la concentration plasmatique maximale (C_{max}) et l'aire sous la courbe (AUC) de la nitrendipine, antagoniste du calcium. Il est recommandé de surveiller étroitement l'association de nitrendipine et d'AUDC. Une augmentation de la dose de nitrendipine peut éventuellement être nécessaire.

Ces observations associées à des résultats obtenus *in vitro* peuvent indiquer une possible activation du cytochrome P450 3A par l'AUDC. Cependant, dans une étude clinique menée avec le budésone, substrat connu du cytochrome P450, aucune induction n'a été observée avec l'AUDC.

Associations à prendre en compte

Une diminution de l'efficacité de la dapsonne a également été rapportée.

Associations déconseillées

Les œstrogènes et les hypocholestérolémians comme le clofibrate augmentent les sécrétions de cholestérol hépatique, favorisant ainsi la formation de calculs biliaires et pouvant gêner la dissolution des calculs biliaires par l'AUDC.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il existe des données limitées sur l'utilisation de l'AUDC chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal ont montré un effet tératogène pendant le début de la grossesse (voir section 5.3). URSOFALK 250 mg/5 ml, suspension buvable ne doit pas être utilisé pendant la grossesse à moins que la situation clinique de la femme ne justifie le traitement par l'AUDC.

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace.

Une contraception non hormonale ou une contraception orale à faible dose d'œstrogènes sont recommandées. Les méthodes hormonales peuvent induire la formation de calculs biliaires. La possibilité d'une grossesse doit être exclue avant l'instauration du traitement.

Allaitement

Basé sur quelques cas de femmes qui ont allaité, seules de faibles quantités d'AUDC sont excrétées dans le lait maternel. Le risque d'effets secondaires pour les enfants nourris au lait maternel est négligeable.

Fertilité

Les études chez l'animal n'ont montré aucun effet de l'AUDC sur la fertilité (voir section 5.3). Il n'y a pas de données disponibles sur l'effet d'un traitement à l'AUDC sur la fertilité chez l'homme.

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

URSOFALK 250 mg/5 ml, suspension buvable n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8. Effets indésirables

L'évaluation des effets indésirables est basée sur la fréquence d'apparition observée : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10000$ à $< 1/1000$) ; très rare / fréquence indéterminée ($< 1/10000$ / ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Affections gastro-intestinales

Fréquent : lors d'essais cliniques, des selles molles ou des diarrhées ont été rapportées sous traitement par l'AUDC.

Très rare : des douleurs épigastriques droites sévères ont été observées lors du traitement de la (au cours du traitement de la cholangite biliaire primitive).

Affections hépatobiliaires

Très rare : cas de calcification des lithiases biliaires pouvant se manifester lors d'un traitement par l'AUDC.

Très rare : lors du traitement de la cholangite biliaire primitive à un stade avancé, une décompensation hépatique a été observée, qui a partiellement régressé à l'arrêt du traitement.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Très rare : urticaire.

Fréquence indéterminée : exacerbation du prurit (après le début du traitement par l'AUDC chez des patients ayant une cirrhose).

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 à l'aide de la fiche de déclaration des effets indésirables disponible dans le Protocole d'Utilisation Thérapeutique (PUT) et de recueil d'informations (cf. Annexe 5 du PUT).

4.9. Surdosage

Des diarrhées peuvent se manifester en cas de surdosage. En général, d'autres symptômes de surdosage sont peu probables car l'absorption d'AUDC diminue avec l'augmentation de la dose et l'élimination fécale augmente parallèlement.

Des mesures spécifiques ne sont pas nécessaires ; les conséquences de la diarrhée sont traitées de manière symptomatique par la restauration de l'équilibre hydro-électrolytique.

Informations supplémentaires concernant certains groupes de patients particuliers :

L'utilisation à long terme de l'AUDC à haute dose (28-30 mg/kg/jour) provoque chez les patients atteints de cholangite sclérosante primitive (utilisation hors AMM) des effets indésirables sévères avec une plus grande fréquence.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : acide biliaire, **code ATC** : A05AA

Mécanisme d'action

La solubilisation graduelle des calculs biliaires cholestéroliques repose vraisemblablement sur une dispersion du cholestérol et sur la formation de cristaux liquides.

Selon les connaissances actuelles, l'action de l'AUDC dans les maladies hépatiques et cholestatiques repose vraisemblablement sur l'échange d'acides biliaires lipophiles, de type détergents et toxiques, contre l'AUDC hydrophile, cytoprotecteur et non toxique, de même que sur une amélioration de la capacité sécrétoire des cellules hépatiques et sur des processus immunorégulateurs.

Effets pharmacodynamiques

L'AUDC est présent en petite quantité dans la bile humaine.

Après administration orale, l'AUDC inhibe l'absorption du cholestérol dans l'intestin, provoquant ainsi une diminution de la sécrétion de cholestérol dans la bile et ainsi une diminution de la saturation de la bile en cholestérol.

Mucoviscidose

Des données cliniques recueillies sur plus de 10 ans chez des patients pédiatriques traités à l'acide ursodésoxycholique pour des atteintes hépatobiliaires liées à la mucoviscidose sont disponibles. Il a été prouvé que le traitement par l'acide ursodésoxycholique diminue la multiplication des canaux biliaires, arrête l'évolution des lésions histologiques et peut même inverser les modifications hépatobiliaires si les atteintes hépatobiliaires liées à la mucoviscidose sont prises en charge à un stade précoce. Le traitement par l'acide ursodésoxycholique doit être initié immédiatement après le diagnostic afin d'en augmenter l'efficacité.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

L'absorption de l'AUDC administré par voie orale est rapide par transport passif dans le jéjunum et l'iléum supérieur et par transport actif dans l'iléum terminal. Le taux d'absorption s'élève généralement entre 60 et 80%.

En fonction de la posologie quotidienne et des pathologies sous-jacentes ou de la fonction hépatique, l'AUDC, plus hydrophile, s'accumule dans la bile. Parallèlement, on observe une diminution relative des autres acides biliaires plus lipophiles.

Biotransformation

Après absorption, l'AUDC est pratiquement complètement conjugué dans le foie aux acides aminés glycine et taurine puis éliminé dans la bile.

Dans l'intestin, l'AUDC est partiellement transformé en acide 7-cétolithocholique et acide lithocholique, par la flore bactérienne. L'acide lithocholique est hépatotoxique et provoque des lésions du parenchyme hépatique chez de nombreuses espèces animales. Chez l'homme, seule une quantité très faible est absorbée. Elle est détoxifiée dans le foie par conjugaison à un sulfate avant d'être éliminée par voie biliaire puis fécale.

Élimination

L'effet de premier passage hépatique élimine jusqu'à 60% d'AUDC conjugué par voie biliaire puis fécale. La demi-vie biologique de l'AUDC est de 3,5 à 5,8 jours.

5.3. Données de sécurité préclinique

Toxicité aiguë

L'expérimentation animale sur la toxicité aiguë n'a mis en évidence aucun effet toxique.

Toxicité par administration répétée

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de toxicologie en administration répétée, de génotoxicité, de cancérogénèse, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Les études sur la toxicité subchronique menées chez le singe ont mis en évidence des effets hépatotoxiques dans le groupe traité par des doses élevées en particulier sous la forme de modifications fonctionnelles (dont des modifications des enzymes hépatiques) et de modifications morphologiques comme la prolifération des canaux biliaires, des foyers d'inflammation portale et des nécroses hépatocellulaires. Ces effets toxiques sont plus probablement dus à l'acide lithocholique, métabolite de l'AUDC, qui chez le singe, contrairement à l'homme, n'est pas détoxifié. L'expérience clinique confirme que ces effets hépatotoxiques ne sont apparemment pas pertinents chez l'homme.

Potentiel carcinogène et mutagène

Les études à long terme chez la souris et le rat n'ont pas mis en évidence de potentiel cancérogène de l'AUDC.

Les tests *in vitro* et *in vivo* de toxicité génétique avec l'AUDC ont été négatifs.

Toxicité pour la reproduction et le développement

Dans les études menées seulement chez le rat, des aplasies de la queue sont apparues avec une dose de 2000 mg/kg de poids corporel d'AUDC. Chez le lapin, aucun effet tératogène n'a été montré, bien qu'il y ait des effets embryotoxiques (à partir de la posologie de 100 mg/kg de poids corporel). L'acide ursodésoxycholique n'a pas d'effet sur la fertilité chez le rat, ni sur le développement péri et postnatal chez la descendance.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Acide benzoïque, acide citrique, glycérol, cellulose microcristalline, carmellose sodique, chlorure de sodium, citrate de sodium, cyclamate de sodium, propylène glycol, eau purifiée, xylitol, arôme citron.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

4 ans

Après ouverture du flacon, la durée de conservation est de 16 semaines.

6.4. Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

Pour les conditions de conservation du médicament après première ouverture, voir la rubrique 6.3.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

250 mL en flacon (verre brun) muni d'un bouchon de sécurité-enfant (polypropylène/polyéthylène) et contenant un gobelet doseur (polypropylène).

Boîte en carton comportant un système d'inviolabilité et contenant un flacon.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Bien agiter le flacon fermé avant chaque utilisation.

Pour ouvrir le flacon, appuyer fermement sur le bouchon sécurité-enfant tout en tournant vers la gauche.

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

Annexe 4. Modalités de recueil des effets indésirables suspectés d'être liés au traitement et de situations particulières

Qui déclare ?

Tout médecin, chirurgien-dentiste, sage-femme ou pharmacien ayant eu connaissance d'un effet indésirable susceptible d'être dû au médicament doit en faire la déclaration. Les autres professionnels de santé peuvent également déclarer tout effet indésirable suspecté d'être dû au médicament, dont ils ont connaissance.

En outre, les professionnels de santé sont encouragés à déclarer toute situation particulière.

Le patient ou son représentant mandaté (personne de confiance qu'il a désignée, associations agréées sollicitées par le patient) peut déclarer les effets indésirables/situations particulières qu'il, ou son entourage, suspecte d'être liés à l'utilisation du médicament.

Que déclarer ?

Tous les effets indésirables, graves et non graves, survenant dans des conditions d'utilisation conformes ou non conformes aux termes de l'autorisation, y compris en cas de surdosage, de mésusage, d'usage détourné, d'abus, d'erreur médicamenteuse, d'exposition professionnelle, d'interaction médicamenteuse, d'un défaut de qualité d'un médicament ou de médicaments falsifiés, d'une exposition en cours de grossesse (maternelle ou via le sperme), d'une exposition paternelle (altération potentielle des spermatozoïdes), d'une exposition au cours de l'allaitement.

En outre, il convient également de déclarer toute situation particulière :

- toute erreur médicamenteuse sans effet indésirable, qu'elle soit avérée, potentielle ou latente,
- toute suspicion d'inefficacité thérapeutique (partielle ou totale), en dehors des progressions naturelles de la maladie sous-jacente (en particulier avec les vaccins, les contraceptifs, les traitements de pathologies mettant en jeu le pronostic vital, les résistances inattendues à des traitements médicamenteux ou toute autre situation jugée cliniquement pertinente),
- toute suspicion de transmission d'agents infectieux liée à un médicament ou à un produit,
- toute exposition à un médicament au cours de la grossesse ou de l'allaitement sans survenue d'effet indésirable ;
- toute situation jugée pertinente de déclarer.

Quand déclarer ?

Tous les effets indésirables/situations particulières doivent être déclarés dès que le professionnel de santé ou le patient en a connaissance.

Comment et à qui déclarer ?

Pour les professionnels de santé :

La déclaration se fait via les fiches de déclarations du PUT auprès du laboratoire.

Tous les effets indésirables, y compris en case de surdosage, de mésusage, d'abus, d'erreur médicamenteuse et d'exposition professionnelle sont à déclarer.

Une exposition au cours de la grossesse ou de l'allaitement est aussi à signaler.

INRESA

1 rue Jean Monnet

68870 Bartenheim

Tél : + 33 (0)3 89 70 76 60

Fax : + 33 (0)3 89 70 78 65

pv@inresa.fr

Pour les patients et/ou des associations de patients :

Le plus tôt possible, après la survenue du ou des effets indésirables / situations particulières auprès du médecin, du pharmacien ou de l'infirmier/ère. Il est également possible de déclarer les effets indésirables/situations particulières directement via le portail de signalement : www.signalement-sante.gouv.fr en précisant que le traitement est donné dans le cadre d'une autorisation d'accès compassionnel.

D'autres supports de déclaration peuvent être utilisés, tels qu'un courrier, un courriel, ou un appel téléphonique, adressés directement au CRPV dont la personne ayant présenté l'effet indésirable dépend géographiquement. La liste indiquant l'adresse et les départements couverts par chaque CRPV est disponible sur le site Internet de l'ANSM.

Annexe 5. Fiche de déclaration d'effet indésirable et de grossesse

La fiche de déclaration d'effets indésirables peut être utilisée par le prescripteur et le pharmacien pour informer INRESA de tout effet indésirable qui lui serait reporté lors de la dispensation du médicament.

Cette fiche est à adresser immédiatement à INRESA (laboratoire exploitant).

INRESA

1 rue Jean Monnet

68870 Bartenheim

Tél : + 33 (0)3 89 70 76 60

Fax : + 33 (0)3 89 70 78 65

pv@inresa.fr

[]

Autorisation d'Accès Compassionnel
URSOFALK 250mg/5mL suspension buvable

DECLARATION D'EFFET INDESIRABLE Date : |_|_| |_|_| |_|_|
ET/OU DE SIGNALEMENT DE GROSSESSE

Page 1/3

A compléter par un professionnel de santé pour tout effet indésirable observé et à envoyer immédiatement par télécopie (03 89 70 78 65) ou email (info@inresa.fr) à INRESA.

NOTIFICATEUR

Nom, Prénom : _____
Spécialité : _____ Service : _____
Hôpital : _____ Tél : _____
Adresse : _____ Fax : _____
_____ e-mail : _____

PATIENT

Initiales du patient : nom |_|_|_| prénom |_|_| Date de naissance : |_|_| |_|_| |_|_|_|
Sexe : M F Poids : _____ kg
S'il s'agit d'un nouveau-né, le médicament a été pris :
par le nouveau-né par la mère durant la grossesse lors de l'allaitement

Antécédents médicaux pertinents :

SIGNALEMENT D'UNE GROSSESSE

Oui Non

Date de début : |_|_| |_|_| |_|_|
Coordonnées du médecin qui suit la grossesse :
Nom, prénom : _____
Tél. : _____
Adresse : _____

INFORMATION SUR LE TRAITEMENT PAR URSOFALK

Page 2/3

Date de début de traitement (jj/mm/aa)

|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|

Date de fin de traitement (jj/mm/aa)

|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|

Indication : _____

N° de lot : _____

Posologie à l'apparition de l'effet indésirable

_____ mg/jour

AUTRES TRAITEMENTS EN COURS

Nom des médicaments	Voie	Posologie	Date de début	Date de fin	Indication
1					
2					
3					
4					
5					

EFFET(S) INDESIRABLE(S)

Date de début : |_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|

Date de fin : |_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|

Durée approximative (jour, heure, minute)¹ : _____

Description : diagnostic, symptômes, chronologie, évolution, complication, joindre tout document jugé pertinent (comptes rendus, examens complémentaires...)

GRAVITE**INTENSITE** Effet jugé non grave**Ou** Effet jugé grave (cocher l'une des cases ci-dessous) décès, préciser la cause du décès : _____ mise en jeu du pronostic vital incapacité ou invalidité importantes ou durables hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation anomalie/malformation congénitale autre, à préciser : _____ Légère Modérée Sévère¹ Entourer l'unité

MESURES PRISES

Page 3/3

- Aucune
- Hospitalisation : du |_|_|_|_|_|_|_|_| au |_|_|_|_|_|_|_|_|
- Arrêt définitif du traitement par URSOFALK : le |_|_|_|_|_|_|_|_|
- Interruption du traitement par URSOFALK : du |_|_|_|_|_|_|_|_| au |_|_|_|_|_|_|_|_|
- Modification de la posologie : _____ mg/jour
- Traitement correcteur (tableau ci-dessous)

Nom du produit, posologie, voie d'administration

Du

Au

|_|_|_|_|_|_|_|_|

|_|_|_|_|_|_|_|_|

|_|_|_|_|_|_|_|_|

|_|_|_|_|_|_|_|_|

|_|_|_|_|_|_|_|_|

|_|_|_|_|_|_|_|_|

Autres mesures prises :

En cas d'arrêt ou d'interruption du traitement par URSOFALK :

Disparition de l'effet indésirable oui nonReprise du traitement : oui non, si oui :Réapparition de l'effet indésirable oui nonModification de la posologie à la reprise du traitement : oui non

Si oui, préciser : _____ mg/jour, en _____ prises

EVOLUTION

- Guérison, le : |_|_|_|_|_|_|_|_|
- Guérison avec séquelles, préciser : _____
- Patient non rétabli
- Situation inconnue, motif : _____
- Décès le : |_|_|_|_|_|_|_|_|

CONCLUSION : RELATION ENTRE L'EFFET INDESIRABLE ET URSOFALKL'effet indésirable semble lié à URSOFALK : oui non

Si non, autre cause possible :

- autre traitement suspecté, préciser : _____
- pathologie traitée, préciser : _____
- cause non connue

NOTIFICATEUR

Date : |_|_|_|_|_|_|_|_|

Signature et cachet

Merci de transmettre cette fiche à INRESA
par fax au 03 89 70 78 65 ou mail à pv@inresa.fr