



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

30 mai 2018

acide ursodésoxycholique

URSOLVAN 200 mg, gélule

B/30 (CIP : 34009 323 407 5 0)

Laboratoire CHEPLAPHARM FRANCE

Code ATC	A05AA02 (thérapeutique hépatique et biliaire)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	« Lithiase biliaire cholestérolique Lithiases vésiculaires pauci ou asymptomatiques, radiotransparentes, d'un diamètre inférieur à 15 mm, au sein d'une vésicule fonctionnelle (attestée par cholécystographie orale), chez les patients présentant une contre-indication majeure à la chirurgie. Hépatopathies cholestatiques chroniques En particulier cholangite biliaire primitive, cholangite sclérosante, atteinte hépatique de la mucoviscidose. Population pédiatrique Troubles hépatobiliaires associés à la mucoviscidose chez les enfants âgés de 6 ans à moins de 18 ans. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure nationale) : 07/05/1980 Plan de Gestion des risques (PGR) dans l'indication pédiatrique.	
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I	
Classification ATC	2018 A A05 A05A A05AA A05AA02	Voies digestives et métabolisme Thérapeutique hépatique et biliaire Thérapeutique biliaire Acides biliaires Acide ursodésoxycholique

02 CONTEXTE

Examen de la spécialité réinscrite sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 31/12/2012.

Dans son dernier avis de renouvellement en date du 20/03/2013, la Commission a considéré que le service médical rendu (SMR) de URSOLVAN restait important :

- dans les lithiases vésiculaires symptomatiques et non compliquées, d'un diamètre inférieur à 15 mm, au sein d'une vésicule fonctionnelle (attestée par cholécystographie orale), chez les patients présentant une contre-indication majeure à la chirurgie,
- dans les cholestases intrahépatiques chroniques.

Dans son avis d'extension d'indication en date du 16/03/2016, la Commission a considéré que le SMR de URSOLVAN était important dans l'extension d'indication « trouble hépatobiliaire associé à la mucoviscidose chez les enfants âgés de 6 ans à moins de 18 ans. »

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

« Lithiase biliaire cholestérolique

Lithiases vésiculaires pauci ou asymptomatiques, radiotransparentes, d'un diamètre inférieur à 15 mm, au sein d'une vésicule fonctionnelle (attestée par cholécystographie orale), chez les patients présentant une contre-indication majeure à la chirurgie.

Hépatopathies cholestatiques chroniques

En particulier cholangite biliaire primitive, cholangite sclérosante, atteinte hépatique de la mucoviscidose.

Population pédiatrique

Troubles hépatobiliaires associés à la mucoviscidose chez les enfants âgés de 6 ans à moins de 18 ans. »

03.2 Posologie

« Adultes

Lithiase biliaire cholestérolique :

La posologie moyenne conseillée est de 10 mg/kg (au cours ou après le repas du soir) afin de limiter les propriétés lithogéniques de la bile : la durée de traitement permettant la dissolution des calculs est d'au moins 4 à 6 mois, selon la taille initiale des calculs, et peut aller jusqu'à 24 mois, sans interruption. Le traitement doit être poursuivi pendant 3 à 4 mois après que la dissolution complète des calculs a été confirmée par échographie. Cependant, le traitement ne peut excéder 2 ans. La posologie peut être adaptée par le médecin si il le juge nécessaire.

Hépatopathies cholestatiques chroniques :

La posologie optimale 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.

Dans les hépatopathies cholestatiques compliquant la mucoviscidose, la dose optimale est de l'ordre de 20 mg/kg/jour.

La dose journalière est à répartir en deux prises, matin et soir, au moment des repas.

[...]

Population pédiatrique

Enfants âgés de 6 ans à moins de 18 ans souffrant de mucoviscidose : 20 mg/kg/jour à répartir en 2 à 3 prises. La posologie pourra être augmentée jusqu'à 30 mg/kg/j, si nécessaire. »

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

4.1.1 Lithiase biliaire cholestérolique

Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée clinique d'efficacité dans cette indication.

4.1.2 Cirrhose biliaire primitive

Parmi les données soumises, le laboratoire a fourni une méta-analyse¹ qui a inclus 16 essais contrôlés, randomisés (1 447 patients) comparant l'efficacité de l'acide ursodésoxycholique à un placebo ou à l'absence de traitement dans la cirrhose biliaire primitive. Cette méta-analyse fait suite à celle de Gong et al. de 2008². Les auteurs ont conclu que cette revue systématique ne montrait pas de bénéfice significatif de l'acide ursodésoxycholique sur le critère de la mortalité toutes causes ou sur le critère de la mortalité (toutes causes) ou la transplantation hépatique, le prurit ou la fatigue chez les patients avec une cirrhose biliaire primitive. En comparaison au groupe contrôle, l'acide ursodésoxycholique semble avoir un effet favorable sur les paramètres biochimiques hépatiques et sur l'évolution histologique hépatique. Tous les essais cliniques sauf 1 comportaient un niveau élevé de risque de biais.

¹ Rudic JS, Poropat G, Krstic MN, et al. Ursodeoxycholic acid for primary biliary cirrhosis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, Issue 12. Art. No.: CD000551. DOI: 10.1002/14651858.CD000551.pub3.

² Gong Y, Huang ZB, Christensen E et al. Ursodeoxycholic acid for primary biliary cirrhosis. Cochrane Database Syst Rev. 2008 :16;(3):CD000551

Le laboratoire a fourni une revue systématique Cochrane³ dont l'objectif était de comparer les différentes interventions pharmacologiques dans le traitement de la cholangite biliaire primitive. Cette méta-analyse a sélectionné 74 essais contrôlés incluant 5 902 patients qui répondaient aux critères d'inclusion. Au total, 46 essais (4 274 patients) ont fourni une information pour un ou plusieurs critères de jugement. Tous les essais comportaient un haut risque de biais pour un ou plusieurs domaines, ce qui n'a pas permis de tirer de conclusion robuste en termes de comparaison entre les différentes interventions pharmacologiques.

4.1.3 Cholangite sclérosante primitive

Le laboratoire a fourni une étude prospective⁴ sur les conséquences de l'arrêt de l'acide ursodésoxycholique chez 26 patients atteints de cholangite sclérosante primitive établie selon les critères de l'EASL (marqueurs sériques de cholestase, anomalie typique des voies biliaires (IRM ou cholangiographie endoscopique), tous traités par l'acide ursodésoxycholique (10-15 mg/kg/jour) pendant au moins 12 mois. Les auteurs concluent que l'interruption d'un traitement à long terme par l'acide ursodésoxycholique entraîne une détérioration rapide et significative des paramètres de cholestase.

4.1.4 Mucoviscidose

Parmi les données soumises, le laboratoire a fourni une méta-analyse⁵ dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité de l'acide ursodésoxycholique dans les atteintes hépatiques de la mucoviscidose qui a inclus 4 études soit 137 patients âgés de 4 ans à 32 ans, mais les données n'étaient disponibles que pour 118 patients. Trois études étaient versus placebo et une étude était versus traitement conventionnel (enzymes pancréatiques, supplémentation calorique). Les résultats de cette méta-analyse n'ont pas mis en évidence d'efficacité du traitement par acide ursodésoxycholique, à l'exception d'un faible effet sur le critère intermédiaire de réduction des enzymes hépatiques. La posologie de l'acide ursodésoxycholique allait de 10 à 20 mg/kg/jour avec une durée d'étude allant jusqu'à un an de traitement.

► En conclusion, ces données ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions précédentes de la Commission.

04.2 Tolérance/Effets indésirables

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PBRER couvrant la période du 1^{er} décembre 2011 au 30 novembre 2016) qui ne mettent pas en évidence de nouveau signal.

► Des modifications de RCP sont survenues depuis l'avis précédent (cf annexe). Dans l'indication, le terme « cirrhose biliaire primitive » a été modifié par « cholangite biliaire primitive » suite à une évolution de la nomenclature.

► Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour cette spécialité.

³ Saffioti F, Gurusamy KS, Eusebi LH, et al. Pharmacological interventions for primary biliary cholangitis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2017, Issue 3. Art. No.: CD011648. DOI: 10.1002/14651858.CD011648.pub2.

⁴ Wunsch E, Trottier J, Milkiewicz M, et al. Prospective evaluation of ursodeoxycholic acid withdrawal in patients with primary sclerosing cholangitis. Hepatology. 2014;60(3):931-40.

⁵ Cheng K, Ashby D, Smyth RL. Ursodeoxycholic acid for cystic fibrosis-related liver disease. Cochrane Database of Systematic Reviews 2017, Issue 9..

04.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon l'Etude Permanente sur la Prescription Médicale (EPPM) réalisée par IMS auprès d'un panel de médecins libéraux en France métropolitaine (hors Corse) et après extrapolation des données recueillies (cumul mobile annuel hiver 2017), URSOLVAN a fait l'objet de 38 304 prescriptions. Le faible nombre de prescriptions de cette spécialité ne permet pas l'analyse qualitative des données.

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur la lithiase biliaire cholestérolique⁶, les hépatopathies cholestatiques chroniques, le trouble hépatobiliaire associé à la mucoviscidose^{7,8,9,10,11,12} et leurs modalités de prise en charge ont également été prises en compte. Depuis les dernières évaluations par la Commission en date du 20/03/2013 et du 16/03/2016, la place de URSOLVAN dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de ses avis précédents en date du 20/03/2013 et du 16/03/2016 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

5.1.1 Lithiase biliaire cholestérolique

- ▀ La lithiase biliaire est une maladie métabolique qui conduit à la formation de calculs biliaires. Elle est caractérisée par des douleurs intenses pouvant être accompagnées de vomissements.
- ▀ Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement à visée curative.
- ▀ Le rapport efficacité/effets indésirables d'URSOLVAN dans les lithiases biliaires reste moyen.
- ▀ Il existe des alternatives thérapeutiques.
- ▀ Cette spécialité est un traitement de seconde intention qui doit être réservé aux seuls patients présentant une contre-indication à la chirurgie.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par URSOLVAN reste important dans les lithiases vésiculaires symptomatiques et non compliquées, d'un diamètre inférieur à 15 mm, au sein d'une vésicule fonctionnelle (attestée par cholécystographie orale), chez les patients présentant une contre-indication majeure à la chirurgie.

⁶ European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. J Hepatol (2017), <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2017.03.022>.

⁷ ANAES. SFP. Conférence de consensus. Prise en charge du patient atteint de mucoviscidose. Pneumologie et infectiologie, novembre 2002.

⁸ Bellon G. Mucoviscidose. Encyclopédie Orphanet. Avril 2006. <http://www.orphanet.fr>

⁹ Centre de référence mucoviscidose. Protocole national de diagnostic et de soins Mucoviscidose. Juillet 2017.

¹⁰ Debray et al. Best guidance practice for the diagnosis and management of cystic fibrosis-associated liver disease. Journal of Cystic Fibrosis. 2011;10:S29-S36.

¹¹ Debray et al. Cystic fibrosis-related liver disease: research challenges and future perspectives. JPGN 2017;65:443-448.

¹² Debray et al. Atteinte hépatique, digestive, prise en charge nutritionnelle et troubles de l'oralité chez l'enfant atteint de mucoviscidose. Archives de Pédiatrie 2016 ; 23 :12S15-12S20.

5.1.2 Hépatopathies cholestatiques chroniques

► La cirrhose biliaire primitive est une maladie inflammatoire chronique rare, auto-immune qui se caractérise par une destruction progressive des canaux biliaires intra-hépatiques, responsables d'une cholestase chronique et d'un développement progressif vers la fibrose.

La cholangite sclérosante primitive est une maladie hépatique cholestatique caractérisée par une inflammation et une fibrose des voies biliaires intra et extra-hépatiques.

La cholestase chronique de la mucoviscidose résulte de l'obstruction biliaire causée par les anomalies du CFTR dans les cholangiocytes.

L'évolution de ces cholestases est lente (10 à 20 ans) mais peut conduire à une cirrhose ou une insuffisance hépatique nécessitant une transplantation, voire au décès.

► Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement à visée curative.

► Le rapport efficacité/effets indésirables d'URSOLVAN dans les cholestases intrahépatiques chroniques reste important.

► Il existe des alternatives thérapeutiques.

► Cette spécialité est un traitement de première intention.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par URSOLVAN reste important dans les cholestases intrahépatiques chroniques.

5.1.3 Trouble hépatobiliaire associé à la mucoviscidose chez les enfants âgés de 6 ans à moins de 18 ans

► La cholestase chronique de la mucoviscidose résulte de l'obstruction biliaire causée par les anomalies du CFTR dans les cholangiocytes. L'évolution de ces troubles hépatobiliaires est lente (10 à 20 ans) mais peut conduire à une cirrhose ou une insuffisance hépatique nécessitant une transplantation, voire au décès.

► Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement à visée curative.

► Le rapport efficacité/effets indésirables d'URSOLVAN dans le trouble hépatobiliaire associé à la mucoviscidose dans la population pédiatrique (6 ans à moins de 18 ans) reste important.

► Il existe des alternatives thérapeutiques.

► Cette spécialité est un traitement de première intention.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par URSOLVAN reste important dans les troubles hépatobiliaires associés à la mucoviscidose chez les enfants âgés de 6 ans à moins de 18 ans.

05.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications de l'AMM.

► **Taux de remboursement proposé : 65 %**

► **Conditionnement**

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

Annexe : comparaison des Résumés des Caractéristiques du Produit

Ampliation d'AMM du **28/11/2016**
Versus
Ampliation d'AMM du **11/12/2017**

URSOLVAN 200 mg, gélule (Acide ursodésoxycholique) RCP du 28/11/2016	URSOLVAN 200 mg, gélule (Acide ursodésoxycholique) RCP du 11/12/2017
4.1. Indications thérapeutiques <u>Lithiase biliaire cholestérolique</u> Lithiases vésiculaires pauci ou asymptomatiques, radiotransparentes, d'un diamètre inférieur à 15 mm, au sein d'une vésicule fonctionnelle (attestée par cholécystographie orale), chez les patients présentant une contre-indication majeure à la chirurgie. <u>Hépatopathies cholestatiques chroniques</u> En particulier cirrhose biliaire primitive, cholangite sclérosante, atteinte hépatique de la mucoviscidose. <u>Population pédiatrique</u> Trouble hépatobiliaire associé à la mucoviscidose chez les enfants âgés de 6 ans à moins de 18 ans.	4.1. Indications thérapeutiques <u>Lithiase biliaire cholestérolique</u> Lithiases vésiculaires pauci ou asymptomatiques, radiotransparentes, d'un diamètre inférieur à 15 mm, au sein d'une vésicule fonctionnelle (attestée par cholécystographie orale), chez les patients présentant une contre-indication majeure à la chirurgie. <u>Hépatopathies cholestatiques chroniques</u> En particulier cholangite biliaire primitive, cholangite sclérosante, atteinte hépatique de la mucoviscidose. <u>Population pédiatrique</u> Troubles hépatobiliaires associés à la mucoviscidose chez les enfants âgés de 6 ans à moins de 18 ans.

URSOLVAN 200 mg, gélule (Acide ursodésoxycholique) RCP du 28/11/2016	URSOLVAN 200 mg, gélule (Acide ursodésoxycholique) RCP du 11/12/2017																		
4.2. Posologie et mode d'administration <u>Dans la lithiase biliaire cholestérolique :</u> Le produit s'avère efficace à la posologie de 5 à 10 mg/kg/jour; cependant la posologie moyenne conseillée est de 7,5 mg/kg/jour chez un sujet de poids standard; chez l'obèse il est souhaitable d'utiliser 10 mg/kg/jour. Il est conseillé de prendre le traitement soit en une prise le soir, soit en deux prises matin et soir. La durée habituelle du traitement est de l'ordre de six mois, mais il peut dépasser un an si les calculs ont un diamètre supérieur à 1 cm. <u>Dans les hépatopathies cholestatiques :</u> La posologie optimale 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. Dans les hépatopathies cholestatiques compliquant la mucoviscidose, la dose optimale est de l'ordre de 20 mg/kg/jour. La dose journalière est à répartir en deux prises, matin et soir, au moment des repas. <u>Population pédiatrique</u> Enfants âgés de 6 ans à moins de 18 ans souffrant de mucoviscidose : 20 mg/kg/jour à répartir en 2 à 3 prises. La posologie pourra être augmentée jusqu'à 30 mg/kg/j, si nécessaire.	4.2. Posologie et mode d'administration <u>Lithiase biliaire cholestérolique :</u> La posologie moyenne conseillée est de 10 mg/kg (au cours ou après le repas du soir) afin de limiter les propriétés lithogéniques de la bile : la durée de traitement permettant la dissolution des calculs est d'au moins 4 à 6 mois, selon la taille initiale des calculs, et peut aller jusqu'à 24 mois, sans interruption. Le traitement doit être poursuivi pendant 3 à 4 mois après que la dissolution complète des calculs a été confirmée par échographie. Cependant, le traitement ne peut excéder 2 ans. La posologie peut être adaptée par le médecin si il le juge nécessaire. <u>Hépatopathies cholestatiques chroniques :</u> La posologie optimale 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. Dans les hépatopathies cholestatiques compliquant la mucoviscidose, la dose optimale est de l'ordre de 20 mg/kg/jour. La dose journalière est à répartir en deux prises, matin et soir, au moment des repas. Les posologies recommandées selon l'indication sont décrites dans le tableau ci-après. Le nombre de gélules indiqué est calculé en fonction du poids corporel. <table><tr><th>Poids corporel (kg)</th><th>Lithiase biliaire cholestérolique (10 m/kg ; en 2 ou 3 prises / jour)</th><th>Hépatopathies cholestatiques chroniques (13-15 mg/kg ; en 2 prises par jour)</th></tr><tr><td>47 – 62</td><td>3 gélules/jour</td><td>4 gélules/jour</td></tr><tr><td>63 – 78</td><td>4 gélules/jour</td><td>5 gélules/jour</td></tr><tr><td>79 – 93</td><td>4 gélules/jour</td><td>6 gélules/jour</td></tr><tr><td>94 – 109</td><td>5 gélules/jour</td><td>7 gélules/jour</td></tr><tr><td>≥ 110</td><td>6 gélules/jour</td><td>8 gélules/jour</td></tr></table> <u>Population pédiatrique</u> Enfants âgés de 6 ans à moins de 18 ans souffrant de mucoviscidose : 20 mg/kg/jour à répartir en 2 à 3 prises. La posologie pourra être augmentée jusqu'à 30 mg/kg/j, si nécessaire.	Poids corporel (kg)	Lithiase biliaire cholestérolique (10 m/kg ; en 2 ou 3 prises / jour)	Hépatopathies cholestatiques chroniques (13-15 mg/kg ; en 2 prises par jour)	47 – 62	3 gélules/jour	4 gélules/jour	63 – 78	4 gélules/jour	5 gélules/jour	79 – 93	4 gélules/jour	6 gélules/jour	94 – 109	5 gélules/jour	7 gélules/jour	≥ 110	6 gélules/jour	8 gélules/jour
Poids corporel (kg)	Lithiase biliaire cholestérolique (10 m/kg ; en 2 ou 3 prises / jour)	Hépatopathies cholestatiques chroniques (13-15 mg/kg ; en 2 prises par jour)																	
47 – 62	3 gélules/jour	4 gélules/jour																	
63 – 78	4 gélules/jour	5 gélules/jour																	
79 – 93	4 gélules/jour	6 gélules/jour																	
94 – 109	5 gélules/jour	7 gélules/jour																	
≥ 110	6 gélules/jour	8 gélules/jour																	

URSOLVAN 200 mg, gélule (Acide ursodésoxycholique) RCP du 28/11/2016	URSOLVAN 200 mg, gélule (Acide ursodésoxycholique) RCP du 11/12/2017																						
	Les posologies recommandées pour le traitement des troubles hépatobiliaires associés à la mucoviscidose sont décrites dans le tableau ci-après. Le nombre de gélules indiqué est calculé en fonction du poids corporel. <table border="1"> <thead> <tr> <th>Poids corporel (kg)</th><th>Troubles hépatobiliaires associés à la mucoviscidose (20 mg/kg ; en 2 ou 3 prises/jour)</th></tr> </thead> <tbody> <tr><td>20 – 29</td><td>3 gélules/jour</td></tr> <tr><td>30 – 39</td><td>4 gélules/jour</td></tr> <tr><td>40 – 49</td><td>5 gélules/jour</td></tr> <tr><td>50 – 59</td><td>6 gélules/jour</td></tr> <tr><td>60 – 69</td><td>7 gélules/jour</td></tr> <tr><td>70 – 79</td><td>8 gélules/jour</td></tr> <tr><td>80 – 89</td><td>9 gélules/jour</td></tr> <tr><td>90 – 99</td><td>10 gélules/jour</td></tr> <tr><td>100 – 109</td><td>11 gélules/jour</td></tr> <tr><td>≥ 110</td><td>11 gélules/jour</td></tr> </tbody> </table>	Poids corporel (kg)	Troubles hépatobiliaires associés à la mucoviscidose (20 mg/kg ; en 2 ou 3 prises/jour)	20 – 29	3 gélules/jour	30 – 39	4 gélules/jour	40 – 49	5 gélules/jour	50 – 59	6 gélules/jour	60 – 69	7 gélules/jour	70 – 79	8 gélules/jour	80 – 89	9 gélules/jour	90 – 99	10 gélules/jour	100 – 109	11 gélules/jour	≥ 110	11 gélules/jour
Poids corporel (kg)	Troubles hépatobiliaires associés à la mucoviscidose (20 mg/kg ; en 2 ou 3 prises/jour)																						
20 – 29	3 gélules/jour																						
30 – 39	4 gélules/jour																						
40 – 49	5 gélules/jour																						
50 – 59	6 gélules/jour																						
60 – 69	7 gélules/jour																						
70 – 79	8 gélules/jour																						
80 – 89	9 gélules/jour																						
90 – 99	10 gélules/jour																						
100 – 109	11 gélules/jour																						
≥ 110	11 gélules/jour																						
4.3. Contre-indications <u>Population pédiatrique</u> Echec d'une porto-entérostomie ou absence de rétablissement d'un flux biliaire de bonne qualité chez les enfants ayant une atrésie biliaire.	4.3. Contre-indications * Hypersensibilité à la substance actives, aux acides biliaires ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 ; * Inflammation aiguë de la vésicule biliaire ou des voies biliaires ; * Occlusion des voies biliaires (occlusion du cholédoque ou du canal cystique) ; * Fréquents épisodes de colique hépatiques ; * Calculs biliaires calcifiés radio-opaques ; * Diminution de la contractilité de la vésicule biliaire ; * Echec d'une porto-entérostomie ou absence de rétablissement d'un flux biliaire de bonne qualité chez les enfants ayant une atrésie biliaire.																						
4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi <u>Mises en garde spéciales</u>	4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi <u>Mises en garde spéciales</u>																						

URSOLVAN 200 mg, gélule (Acide ursodésoxycholique) RCP du 28/11/2016	URSOLVAN 200 mg, gélule (Acide ursodésoxycholique) RCP du 11/12/2017
Dans le cadre de la surveillance systématique de ce type de traitement administré au long cours, et bien que l'acide ursodésoxycholique n'ait pas d'effet carcinogène, une surveillance rectocolique est recommandée. Précautions d'emploi <i>Dans le traitement de la lithiase biliaire cholestérolique :</i> • vérifier l'efficacité du traitement par imagerie au bout du sixième mois. <i>Dans le traitement des hépatopathies cholestatiques chroniques :</i> • chez les patients ayant une cirrhose compliquée d'insuffisance hépatocellulaire ou de cholestase majeure (bilirubinémie > 200 µmol/l), la fonction hépatique (et, si possible, la concentration sérique des acides biliaires) doit être surveillée, • en cas de cholestase compliquée de prurit, la posologie de l'acide ursodésoxycholique sera progressivement croissante, en débutant le traitement par des doses de 200 mg/jour. Dans cette situation, la co-administration de colestyramine est possible et souhaitable, en veillant à ce que la prise des deux agents thérapeutiques soit séparée d'un intervalle de temps de plus de 2 heures (voir rubrique 4.5). Un essai clinique comparant l'acide ursodésoxycholique à forte dose (28 à 30 mg/kg/jour) au long cours au placebo a montré à un risque plus élevé d'échecs thérapeutiques cumulés (décès, transplantation hépatique, varices œsophagiennes, cirrhose, cholangiocarcinome) 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 ne doit pas être dépassée.	Le traitement par Ursolvan doit être surveillant par un médecin. Il est conseillé d'éviter d'utiliser Ursolvan chez les patients présentant des coliques biliaires fréquentes, des infections biliaires, des atteintes pancréatiques graves ou des maladies intestinales qui peuvent altérer la circulation entéro-hépatique des acides biliaires (résection de l'iléon et iléosomie, iléité régionale, etc.). Au cours des 3 premiers mois de traitement, le médecin doit surveiller les paramètres de la fonction hépatique ASAT, ALAT et γ-GT toutes les 4 semaines, puis tous les 3 mois. Outre qu'elle met en évidence les répondeurs et les non-répondeurs chez les patients traités pour une cholangite biliaire primitive, cette surveillance pourrait aussi permettre de détecter précocement une éventuelle détérioration de la fonction hépatique, en particulier chez les patients à un stade avancé de cholangite biliaire primitive. Précautions d'emploi <i>En cas d'utilisation pour la dissolution des calculs biliaires :</i> Afin d'évaluer le progrès thérapeutique et de détecter au plus vite une calcification des calculs biliaires, suivant la taille du calcul, il est nécessaire de contrôler la vésicule biliaire (cholécystographie orale) par une vue d'ensemble et des vues de l'occlusion en position debout et allongée (contrôle échographique) 6 à 10 mois après le début du traitement. Si la vésicule biliaire ne peut être visualisée sur les radiographies, ou en cas de calculs biliaires calcifiés, de diminution de la contractilité de la vésicule biliaire ou en cas d'épisodes fréquents de colique hépatique, l'acide ursodésoxycholique ne doit pas être utilisé. Les femmes traitées par Ursolvan pour une dissolution de calculs biliaires doivent utiliser une méthode contraceptive non-hormonale efficace, car les contraceptifs hormonaux peuvent augmenter la lithiase biliaire (voir rubriques 4.5 et 4.6). <i>En cas d'utilisation pour le traitement de stades avancés de cholangite biliaire primitive</i> Dans de très rares cas, une décompensation de la cirrhose hépatique a été observée, qui a régressé partiellement après l'arrêt du traitement. Chez les patients avec une cholangite biliaire primitive, dans de rares cas, les symptômes cliniques peuvent s'aggraver au début du traitement, par exemple, les démangeaisons peuvent augmenter. Dans ce cas, la posologie d'Ursolvan doit être

URSOLVAN 200 mg, gélule (Acide ursodésoxycholique) RCP du 28/11/2016	URSOLVAN 200 mg, gélule (Acide ursodésoxycholique) RCP du 11/12/2017																
	réduite à une seule gélule dosée à 200 mg par jour puis la posologie est réaugmentée progressivement comme mentionné dans la rubrique 4.2. Eviter l'association avec des médicaments qui augmentent l'élimination biliaire du cholestérol ou qui peuvent être à l'origine d'atteintes hépatiques (voir rubrique 4.5). Si des diarrhées apparaissent, la posologie doit être réduite. En cas de diarrhées persistantes, le traitement sera interrompu.																
4.8. Effets indésirables Très faiblement soluble dans le côlon, l'acide ursodésoxycholique n'a pas d'action irritante sur la muqueuse colique; les cas de diarrhée sont par conséquent très rares. Une augmentation du prurit peut être observée en début de traitement en cas de cholestase sévère. C'est la raison pour laquelle il est recommandé de débiter le traitement chez de tels patients par une dose de 200 mg/jour.	4.8. Effets indésirables Les effets indésirables sont classés par fréquence, selon la convention suivante : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100), rare (≥ 1/10 000 à < 1/1000), très rare (<1/10 000) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). <table><tr><th>Classe de système d'organes</th><th>Fréquence</th><th>Effet indésirable</th></tr><tr><td rowspan="2">Affections gastro-intestinales</td><td>Fréquent</td><td>Selles pâteuses, diarrhées</td></tr><tr><td>Très rare</td><td>Douleurs sévères au niveau du cadran supérieur droit de l'abdomen (au cours du traitement de la cholangite biliaire primitive)</td></tr><tr><td>Affections hépatobiliaires</td><td>Très rare</td><td>Calcification des calculs biliaires, décompensation d'une cirrhose hépatique (au cours du traitement des stades avancés d'une cholangite biliaire primitive), qui a régressé partiellement après l'arrêt du traitement.</td></tr><tr><td rowspan="2">Affectations de la peau et du tissu sous-cutané</td><td>Très rare</td><td>Urticaire</td></tr><tr><td>Fréquence indéterminée</td><td>Exacerbation du prurit</td></tr></table>	Classe de système d'organes	Fréquence	Effet indésirable	Affections gastro-intestinales	Fréquent	Selles pâteuses, diarrhées	Très rare	Douleurs sévères au niveau du cadran supérieur droit de l'abdomen (au cours du traitement de la cholangite biliaire primitive)	Affections hépatobiliaires	Très rare	Calcification des calculs biliaires, décompensation d'une cirrhose hépatique (au cours du traitement des stades avancés d'une cholangite biliaire primitive), qui a régressé partiellement après l'arrêt du traitement.	Affectations de la peau et du tissu sous-cutané	Très rare	Urticaire	Fréquence indéterminée	Exacerbation du prurit
Classe de système d'organes	Fréquence	Effet indésirable															
Affections gastro-intestinales	Fréquent	Selles pâteuses, diarrhées															
	Très rare	Douleurs sévères au niveau du cadran supérieur droit de l'abdomen (au cours du traitement de la cholangite biliaire primitive)															
Affections hépatobiliaires	Très rare	Calcification des calculs biliaires, décompensation d'une cirrhose hépatique (au cours du traitement des stades avancés d'une cholangite biliaire primitive), qui a régressé partiellement après l'arrêt du traitement.															
Affectations de la peau et du tissu sous-cutané	Très rare	Urticaire															
	Fréquence indéterminée	Exacerbation du prurit															
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.	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																

URSOLVAN 200 mg, gélule (Acide ursodésoxycholique) RCP du 28/11/2016	URSOLVAN 200 mg, gélule (Acide ursodésoxycholique) RCP du 11/12/2017
	médicament et des produits de santé (Ansm) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.