



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

5 FEVRIER 2020

acide ursodésoxycholique
TILLHEPO 250 mg, gélule
TILLHEPO 500 mg, gélule

Première évaluation

► L'essentiel

Avis favorable au remboursement dans le traitement des cholangites biliaires primitives et des lithiases biliaires chez l'adulte, et des troubles hépatiques associés à la mucoviscidose chez les enfants à partir de 6 ans (pour plus de précisions, cf. AMM).

► Quel progrès ?

Pas de progrès par rapport aux autres spécialités à base d'acide ursodésoxycholique dans la stratégie thérapeutique.

01 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription de TILLHEPO (acide ursodésoxycholique) sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans les indications de l'AMM.

La spécialité TILLHEPO (acide ursodésoxycholique), gélule est un euro-générique, conformément à l'article R.5121-29-1 du code de la santé publique, de la spécialité de référence URSOFALK (acide ursodésoxycholique) gélule non disponible en France mais commercialisée en Allemagne depuis le 15 mars 1999.

TILLHEPO (acide ursodésoxycholique) n'est pas éligible à être inscrite dans le répertoire des groupes génériques mentionné à l'article L.5121-10 du code de la santé publique.

TILLHEPO (acide ursodésoxycholique) a obtenu l'AMM par procédure européenne décentralisée le 28 mai 2019 sur la base d'un usage médical bien établi¹. Le dossier de demande de remboursement du laboratoire repose sur une étude de pharmacocinétique démontrant la bioéquivalence entre TILLHEPO (acide ursodésoxycholique) 250 mg gélule et la spécialité de référence URSOFALK (acide ursodésoxycholique) 250 mg gélule et sur une synthèse de la littérature scientifique évaluant l'efficacité et la tolérance de l'acide ursodésoxycholique dans les indications de l'AMM.

Par ailleurs, la bioéquivalence n'a pas été évaluée entre TILLHEPO (acide ursodésoxycholique) et DELURSAN², URSOLVAN³ et CHOLURSO⁴, spécialités également à base d'acide ursodésoxycholique actuellement prises en charge en France. Ces spécialités ont obtenu une AMM selon une procédure nationale :

- DELURSAN (acide ursodésoxycholique) : AMM datée du 13 mars 1980 ;
- URSOLVAN (acide ursodésoxycholique) : AMM datée du 07 mai 1980 ;
- CHOLURSO (acide ursodésoxycholique) : AMM datée du 10 novembre 2011.

Le prescripteur devra être vigilant en cas de remplacement de spécialité à base d'acide ursodésoxycholique vers une autre, en raison de l'absence d'équivalence de dose (pour plus de précisions, cf. 09. Annexe).

Il est à noter que TILLHEPO (acide ursodésoxycholique) partage des indications similaires à celles des autres spécialités à base d'acide ursodésoxycholique (DELURSAN, URSOLVAN et CHOLURSO) disponibles et remboursables en France (pour plus de précisions, cf. 09. Annexe).

02 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« TILLHEPO est indiqué chez les adultes pour :

- La dissolution des calculs biliaires à cholestérol dans la vésicule biliaire. Les calculs biliaires doivent être radio-transparents et avoir un diamètre inférieur à 15 mm. La vésicule biliaire doit être fonctionnelle malgré le ou les calculs biliaires.
- Cholangite biliaire primitive (CBP, anciennement appelée cirrhose biliaire primitive) stades I à III.

Population pédiatrique :

Trouble hépatobiliaire associé à la mucoviscidose chez les enfants et les adolescents âgés de 6 ans à moins de 18 ans. »

¹ Article 10.1 de la directive 2001/83/CE du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain.

² HAS. Avis de la commission de la Transparence concernant DELURSAN. 16 mai 2018.

³ HAS. Avis de la commission de la Transparence concernant URSOLVAN. 30 mai 2018.

⁴ HAS. Avis de la commission de la Transparence concernant CHOLURSO. 18 avril 2018.

03 POSOLOGIE

« Il n'y a pas de limite d'âge quant à l'utilisation de TILLHEPO 250 dans le traitement de la cholangite biliaire primitive et dans la dissolution des calculs biliaires radio-transparents. Pour les patients pesant moins de 47 kg ou ceux incapables d'avalier TILLHEPO 250 mg, gélule, d'autres formulations contenant de l'acide ursodésoxycholique (par exemple, une suspension buvable) sont disponibles.

Pour la dissolution des calculs biliaires radio-transparents avec ou sans, au préalable, une lithotripsie extracorporelle par ondes de choc

Adultes : La dose habituelle est de 8 à 12 mg/kg/jour, à prendre le soir, comme suit :

Poids corporel (kg)	TILLHEPO 250 mg, gélule	
	Dose quotidienne (mg)	Dose quotidienne (gélule)
	Soir	Soir
50-62	500 mg	2 gélules
63-85	750 mg	3 gélules
86-120	1000 mg	4 gélules

Les gélules doivent être avalées entières avec du liquide. Des précautions doivent être prises pour s'assurer qu'elles sont prises régulièrement.

Le traitement des calculs biliaires par acide ursodésoxycholique nécessite une vésicule fonctionnelle.

La période requise pour dissoudre des calculs biliaires est généralement de 6 à 24 mois. Si la taille des calculs biliaires n'est pas réduite dans les 12 mois, le traitement doit être arrêté.

Le succès du traitement doit être vérifié, tous les 6 mois, par échographie ou par radiographie. Lors des examens de suivi, il convient également de vérifier si, entre-temps, les calculs se sont calcifiés. Si tel est le cas, le traitement doit être arrêté.

Pour le traitement symptomatique de la cholangite biliaire primitive (CBP):

La dose quotidienne dépend du poids corporel et varie de 3 à 7 gélules par jour (12 à 16 mg/kg/jour). Au cours des 3 premiers mois de traitement, TILLHEPO 250 mg, gélule doit être pris en doses fractionnées sur la journée.

Suite à l'amélioration des paramètres hépatiques, la dose peut être prise en une fois par jour le soir.

Poids corporel (kg)	Dose quotidienne (mg/kg/jour)	TILLHEPO 250 mg, gélule			
		Dose pour les 3 premiers mois (gélule)			Dose après les 3 premiers mois (gélule)
		Matin	Midi	Soir	Soir (1 fois par jour)
47-62	12-16	1 gélule	1 gélule	1 gélule	3 gélules
63-78	13-16	1 gélule	1 gélule	2 gélules	4 gélules
79-93	13-16	1 gélule	2 gélules	2 gélules	5 gélules
94-109	14-16	2 gélules	2 gélules	2 gélules	6 gélules
>110		2 gélules	2 gélules	3 gélules	7 gélules

Les gélules doivent être avalées entières avec du liquide. Des précautions doivent être prises pour s'assurer qu'elles sont prises régulièrement.

L'utilisation de l'acide ursodésoxycholique dans le traitement de la cholangite biliaire primitive peut être continuée indéfiniment.

Dans de rares cas, les symptômes cliniques peuvent s'aggraver au début du traitement, comme par exemple un accroissement des démangeaisons. Si cela se produit, le traitement doit être poursuivi à une posologie de 250 mg par jour. La dose doit être progressivement augmentée (par palier de 250 mg par semaine), jusqu'à ce que la dose indiquée dans la posologie optimale soit atteinte.

Population pédiatrique

Enfants et adolescents atteints de mucoviscidose (âgés de 6 ans à moins de 18 ans)

20 mg/kg/jour en 2 à 3 prises. La posologie pourra être augmentée jusqu'à 30 mg/kg/jour si nécessaire.

Poids corporel (kg)	Dose quotidienne (mg/kg/jour)	TILLHEPO 250 mg, gélule (gélule)		
		Matin	Midi	Soir
20-29	17-25	1 gélule	-	1 gélule
30-39	19-25	1 gélule	1 gélule	1 gélule
40-49	20-25	1 gélule	1 gélule	2 gélules
50-59	21-25	1 gélule	2 gélules	2 gélules
60-69	22-25	2 gélules	2 gélules	2 gélules
70-79	22-25	2 gélules	2 gélules	3 gélules
80-89	22-25	2 gélules	3 gélules	3 gélules
90-99	23-25	3 gélules	3 gélules	3 gélules
100-109	23-25	3 gélules	3 gélules	4 gélules
>110		3 gélules	4 gélules	4 gélules

Les gélules doivent être avalées entières avec du liquide. Des précautions doivent être prises pour s'assurer qu'elles sont prises régulièrement.

Pour les enfants incapables d'avaler TILLHEPO 250 mg, gélule d'autres formulations contenant de l'acide ursodésoxycholique (par exemple, une suspension buvable) sont disponibles.

Mode d'administration

Administration par voie orale. »

04 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Le laboratoire TILLOTTS PHARMA FRANCE a obtenu l'AMM pour TILLHEPO (acide ursodésoxycholique) sur la base d'un usage médical bien établi. Il s'agit d'un médicament euro-générique de la spécialité URSOFALK (acide ursodésoxycholique), non commercialisée en France.

La demande de remboursement repose sur une étude de bioéquivalence entre TILLHEPO (acide ursodésoxycholique) 250 mg gélule et URSOFALK (acide ursodésoxycholique) 250 mg gélule. La bioéquivalence a été démontrée à partir d'une étude de pharmacocinétique (n = 48 sujets sains) en administration unique.

Le dossier repose également sur une revue bibliographique de l'acide ursodésoxycholique dans les indications de l'AMM dont le niveau de preuve des données est hétérogène.

Aucune étude clinique n'a été menée avec la spécialité TILLHEPO (acide ursodésoxycholique) par le laboratoire dans les indications de l'AMM.

A noter qu'il existe trois spécialités à base d'acide ursodésoxycholique (DELURSAN⁵, URSOLVAN⁶ et CHOLURSO⁷) ayant un service médical rendu important dans l'ensemble des indications de l'AMM par la Commission de la Transparence et disponible en France.

⁵ HAS. Avis de la commission de la Transparence concernant DELURSAN. 16 mai 2018.

⁶ HAS. Avis de la commission de la Transparence concernant URSOLVAN. 30 mai 2018.

⁷ HAS. Avis de la commission de la Transparence concernant CHOLURSO. 18 avril 2018.

Les études ne permettant pas d'apprécier la quantité d'effet de l'acide ursodésoxycholique et les données cliniques ayant déjà fait l'objet d'une évaluation antérieure par la commission de la Transparence seront juste citées dans cette rubrique. Seuls seront prises en comptes les nouvelles études comparatives permettant d'apprécier la quantité d'effet depuis le dernier avis rendu par la Commission concernant la spécialité URSOLVAN, soit le 30 mai 2018.

Par la suite, les données d'efficacité seront présentées par indication.

► Dans la dissolution des calculs biliaires à cholestérol dans la vésicule biliaire

Le laboratoire a déposé des données ne permettant pas d'apprécier la quantité d'effet de l'acide ursodésoxycholique :

- 1 méta-analyse (May 1993⁸) ayant pour objectif de valider un schéma posologique ;
- 2 études comparatives randomisées (Roda 1982⁹ et Fromm 1983¹⁰) ayant été incluses dans la méta-analyse de May 1993 ;
- 4 études comparatives randomisées entre l'acide ursodésoxycholique en monothérapie et une association avec l'acide ursodésoxycholique (Sackmann 1991¹¹, Petroni 2001¹², Tuncer 2003¹³ et Tuncer 2012¹⁴) ayant pour objectif de définir la place dans la stratégie d'une association à base d'acide ursodésoxycholique.

► Dans la cholangite biliaire primitive stades I à III

Le laboratoire a déposé des données ne permettant pas d'apprécier la quantité d'effet de l'acide ursodésoxycholique :

- 1 méta-analyse de la Cochrane (Rudic 2012¹⁵) ayant déjà fait l'objet d'une évaluation antérieure par la commission de la Transparence ;
- 1 méta-analyse en réseau (Zhu 2015¹⁶) ayant inclus les mêmes études randomisées évaluant l'acide ursodésoxycholique *versus* placebo que celle de la méta-analyse de Rudic 2012 ;
- 2 études comparatives *versus* placebo, randomisées, double aveugle (Jorgensen 1995¹⁷ et Angulo 1999¹⁸) ayant déjà fait l'objet d'une évaluation antérieure par la commission de la Transparence ;
- 1 étude comparative randomisée multicentrique (Van Hoogstraten 1998¹⁹) de recherche de dose ;

⁸ May GR et al. Efficacy of bile acid therapy for gallstone dissolution: a meta-analysis of randomized trials. *Aliment Pharmacol Ther.* 1993 Apr;7(2):139-48.

⁹ Roda E et al. Ursodeoxycholic acid vs. chenodeoxycholic acid as cholesterol gallstone-dissolving agents: a comparative randomized study. *Hepatology.* 1982 Nov-Dec;2(6):804-10.

¹⁰ Fromm H et al. Comparative efficacy and side effects of ursodeoxycholic and chenodeoxycholic acids in dissolving gallstones. A double-blind controlled study. *Gastroenterology.* 1983 Dec;85(6):1257-64.

¹¹ Sackmann M et al. Efficacy and safety of ursodeoxycholic acid for dissolution of gallstone fragments: comparison with the combination of ursodeoxycholic acid and chenodeoxycholic acid. *Hepatology.* 1991 Dec;14(6):1136-41.

¹² Petroni ML et al. Ursodeoxycholic acid alone or with chenodeoxycholic acid for dissolution of cholesterol gallstones: a randomized multicentre trial. The British-Italian Gallstone Study group. *Aliment Pharmacol Ther.* 2001 Jan;15(1):123-8.

¹³ Tuncer I et al. The effects of ursodeoxycholic acid alone and ursodeoxycholic acid plus low-dose acetylsalicylic acid on radiolucent gallstones. *Turk J Gastroenterol.* 2003 Jun;14(2):91-6.

¹⁴ Tuncer I et al. Effect of ursodeoxycholic Acid alone and ursodeoxycholic Acid plus domperidone on radiolucent gallstones and gallbladder contractility in humans. *Gastroenterol Res Pract.* 2012;2012:159438.

¹⁵ Rudic JS et al. Ursodeoxycholic acid for primary biliary cirrhosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Dec 12;12:CD000551.

¹⁶ Zhu GQ et al. Network meta-analysis of randomized controlled trials: efficacy and safety of UDCA-based therapies in primary biliary cirrhosis. *Medicine (Baltimore).* 2015 Mar;94(11):e609.

¹⁷ Jorgensen RA et al. Characterisation of patients with a complete biochemical response to ursodeoxycholic acid. *Gut.* 1995 Jun;36(6):935-8.

¹⁸ Angulo P et al. Comparison of three doses of ursodeoxycholic acid in the treatment of primary biliary cirrhosis: a randomized trial. *J Hepatol.* 1999 May;30(5):830-5.

¹⁹ Van Hoogstraten HJ et al. A randomized trial in primary biliary cirrhosis comparing ursodeoxycholic acid in daily doses of either 10 mg/kg or 20 mg/kg. Dutch Multicentre PBC Study Group. *Aliment Pharmacol Ther.* 1998 Oct;12(10):965-71.

- 2 extensions d'études non comparatives randomisées *versus* placebo (Poupon 1994²⁰ et Jorgensen 2002²¹) ainsi qu'une analyse poolée des données de suivi de ces études (Poupon 1997²²) ;
- 1 étude de cohorte (Poupon 1999²³) ayant déjà fait l'objet d'une évaluation antérieure par la commission de la Transparence.

► Dans le trouble hépatobiliaire associé à la mucoviscidose chez les enfants et les adolescents âgés de 6 ans à moins de 18 ans

Le laboratoire a déposé des données ne permettant pas d'apprécier la quantité d'effet de l'acide ursodésoxycholique :

- 1 méta-analyse de la revue Cochrane (Cheng 2017²⁴) ayant déjà fait l'objet d'une évaluation antérieure par la commission de la Transparence ;
- 2 études cliniques randomisées, en double aveugle (Colombo 1996²⁵ et Lepage 1997²⁶) ayant été incluses dans la méta-analyse de Cheng 2017 ;
- 2 études comparatives randomisées (Colombo 1992²⁷ et Van de Meeberg 1997²⁸) de recherche de dose ;
- 2 études non comparatives (Colombo 1990²⁹ et Ciuca 2015³⁰) et ayant pour objectif de répondre à un critère d'efficacité biologique (activités des enzymes hépatiques) ;
- 1 analyse rétrospective (Kappler 2012³¹) ayant pour objectif l'évaluation d'un paramètre biologique (activités des enzymes hépatiques).

04.2 Tolérance

► Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

Le laboratoire a fourni des données de tolérance issues du Plan de Gestion des Risques (PGR) dans le cadre du dossier d'AMM (version 1.1 du 17 janvier 2018).

Risques importants identifiés	- Colique biliaire - Décompensation de cirrhose hépatique chez des patients à un stade avancé de la cholangite biliaire primitive - Hypersensibilité et réactions cutanées - Calcification des calculs biliaires (lorsque utilisé pour la dissolution des calculs vésiculaires ou dans des indications hors AMM)
Risques importants potentiels	- Tératogénicité
Informations manquantes	- Tolérance en période d'allaitement

²⁰ Poupon RE et al. Ursodiol for the long-term treatment of primary biliary cirrhosis. The UDCA-PBC Study Group. N Engl J Med. 1994 May 12;330(19):1342-7.

²¹ Jorgensen R et al. Results of long-term ursodiol treatment for patients with primary biliary cirrhosis. Am J Gastroenterol. 2002 Oct;97(10):2647-50.

²² Poupon RE et al. Combined analysis of randomized controlled trials of ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis. Gastroenterology. 1997;113:884-890.

²³ Poupon RE et al. UDCAPBC Study Group. Ten-year survival in ursodeoxycholic acid-treated patients with primary biliary cirrhosis. Hepatology 1999;29:1668-71.

²⁴ Cheng K et al. Ursodeoxycholic acid for cystic fibrosis-related liver disease. Cochrane Database Syst Rev. 2017 Sep 11;9:CD000222.

²⁵ Colombo C et al. Ursodeoxycholic acid for liver disease associated with cystic fibrosis: a double-blind multicenter trial. The Italian Group for the Study of Ursodeoxycholic Acid in Cystic Fibrosis. Hepatology. 1996 Jun;23(6):1484-90.

²⁶ Lepage et al. Ursodeoxycholic acid improves the hepatic metabolism of essential fatty acids and retinol in children with cystic fibrosis. J Pediatr 1997;130(1):52-8.

²⁷ Colombo C et al. Ursodeoxycholic acid therapy in cystic fibrosis-associated liver disease: a dose-response study. Hepatology. 1992 Oct;16(4):924-30.

²⁸ van de Meeberg PC et al. Low-dose versus high-dose ursodeoxycholic acid in cystic fibrosis-related cholestatic liver disease. Results of a randomized study with 1-year follow-up. Scand J Gastroenterol. 1997 Apr;32(4):369-73.

²⁹ Colombo C et al. Effects of ursodeoxycholic acid therapy for liver disease associated with cystic fibrosis. J Pediatr 1990;117(3):482-9.

³⁰ Ciuca IM et al. Ursodeoxycholic acid effects on cystic fibrosis Liver disease. Farmacia. 2015, 63(4):543-47.

³¹ Kappler M et al. Ursodeoxycholic acid therapy in cystic fibrosis liver disease—a retrospective long-term follow-up case-control study. Aliment Pharmacol Ther. 2012 Aug;36(3):266-73.

► Données issues du RCP

Les effets indésirables fréquents ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) sont des troubles gastro-intestinaux de type selles pâteuses et diarrhée.

Les effets indésirables rares ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$) sont des troubles gastro-intestinaux (douleurs abdominales hautes et sévères), des troubles hépatobiliaires (calcification des calculs biliaires, décompensation de la cirrhose hépatique) et des affections de la peau et des tissus sous-cutanés (urticaire).

04.3 Résumé & discussion

TILLHEPO (acide ursodésoxycholique) est une spécialité euro-générique de la spécialité URSOFALK (acide ursodésoxycholique), commercialisé en Allemagne. Le laboratoire TILLOTTS PHARMA FRANCE a démontré la bioéquivalence entre ces deux spécialités avec une étude de pharmacocinétique.

Il existe actuellement trois spécialités à base d'acide ursodésoxycholique en France (DELURSAN, URSOLVAN et CHOLURSO). Le laboratoire n'a pas évalué la bioéquivalence de TILLHEPO (acide ursodésoxycholique) avec ces trois spécialités remboursées en France.

Pour rappel, la demande de remboursement de TILLHEPO (acide ursodésoxycholique) repose sur une revue bibliographique de l'acide ursodésoxycholique. Le laboratoire n'a pas menée d'étude clinique comparant l'efficacité et/ou la tolérance de TILLHEPO (acide ursodésoxycholique) *versus* un placebo ou un comparateur actif.

Les nouvelles données cliniques présentées ne permettent pas de modifier l'appréciation de la quantité d'effet de l'acide ursodésoxycholique déjà évalué par la Commission pour DELURSAN, URSOLVAN et CHOLURSO.

Le laboratoire n'a fourni aucune donnée relative à la qualité de vie liée au traitement par l'acide ursodésoxycholique.

Les données de tolérance actualisées de TILLHEPO (acide ursodésoxycholique) ne permettent pas de modifier le profil de tolérance de l'acide ursodésoxycholique. Les effets indésirables les plus fréquents sont des troubles gastro-intestinaux.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance disponibles, il n'est pas attendu d'impact supplémentaire de TILLHEPO (acide ursodésoxycholique) sur la morbi-mortalité et/ou la qualité de vie dans les indications de l'AMM.

En conséquence, TILLHEPO (acide ursodésoxycholique) n'apporte pas de réponse supplémentaire au besoin médical déjà couvert par les spécialités disponibles.

05 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Les données acquises de la science sur la lithiase biliaire cholestérolique, les hépatopathies cholestatiques chroniques, le trouble hépatobiliaire associé à la mucoviscidose et leurs modalités de prise en charge ont également été prises en compte. Depuis les dernières évaluations par la Commission en date du 18/04/2018, du 16/05/2018 et du 30/05/2018 concernant les spécialités à base d'acide ursodésoxycholique : CHOLURSO, DELURSAN et URSOLVAN respectivement, la place de l'acide ursodésoxycholique dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

► **Dissolution des calculs biliaires à cholestérol dans la vésicule biliaire**^{32,33,34}

La lithiase biliaire est une maladie métabolique qui conduit à la formation de calculs biliaires qui sont pour environ 80 % d'entre eux composés de cholestérol, et pour 20 % pigmentaires. Dans 80 à 90 % des cas, la lithiase biliaire est asymptomatique ; dans ce cas, l'abstention thérapeutique est recommandée.

Lorsque la lithiase biliaire est symptomatique, elle est très souvent associée à des douleurs biliaires intenses (colique hépatique) ; le traitement comporte alors la prescription d'antalgiques et d'antispasmodiques.

Le traitement des formes symptomatiques doit permettre d'évacuer les calculs et d'assurer la liberté de l'écoulement biliaire ; un traitement chirurgical, par laparotomie ou coelioscopie, est recommandé. La place de l'AUDC dans la prise en charge des lithiases biliaires se limite aux lithiases non calcifiées avec paroi vésiculaire fine chez les patients chez lesquels un acte chirurgical est contre-indiqué.

► **Cholangite biliaire primitive**^{35,36,37,38}

Selon les recommandations de l'EASL (*European Association for the Study of Liver*) et de l'AASLD (*American Association for the Study of Liver Diseases*), un traitement par acide ursodésoxycholique (AUDC) à la posologie de 13 à 15 mg/kg/j est recommandé en première intention chez les patients avec cirrhose biliaire primitive associée à des anomalies des enzymes hépatiques quel que soit le stade de la maladie (niveau de preuves élevé I/A). Ces recommandations précisent que l'efficacité de l'AUDC est d'autant meilleure que le traitement est débuté à un stade précoce de la maladie.

Chez les patients non-répondeurs, une association aux corticoïdes ou au méthotrexate peut être envisagée.

Au stade très avancé de la maladie, une transplantation hépatique est souvent nécessaire.

► **Trouble hépatobiliaire associé à la mucoviscidose chez les enfants et les adolescents âgés de 6 ans à moins de 18 ans**^{39,40,41}

Compte tenu de l'important recul d'utilisation et malgré l'absence de données cliniques de haut niveau de preuve, TILLHEPO (acide ursodésoxycholique) et les autres spécialités à base d'acide ursodésoxycholique occupent la même place dans la stratégie thérapeutique : ce sont des traitements de première intention à instaurer dès le diagnostic de l'atteinte hépatique associée à la mucoviscidose. Ce traitement est poursuivi à vie.

³² EASL Clinical Practice Guidelines on the prevention, diagnosis and treatment of gallstones. *Journal of Hepatology* 2016;65:146-181.

³³ SNFGE (Société Nationale Française de Gastro-Entérologie) Recommandations de Pratique Clinique. Prise en charge de la lithiase biliaire : lithiase vésiculaire asymptomatique, cholécystite aiguë lithiasique, lithiase de la voie biliaire principale, lithiase symptomatique de la femme enceinte. 2010.

³⁴ HAS. Avis de la Commission de la Transparence concernant DELURSAN. 16 mai 2018.

³⁵ EASL (European Association for the Study of the Liver) Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. *Journal of Hepatology* 2017;67:145-172.

³⁶ Lindor K et al. Primary Biliary Cirrhosis. AASLD Practice Guidelines 2009. *Hepatology* 2009;50: 291-308.

³⁷ SNFGE (Société Nationale Française de Gastro-Entérologie), AFEF (Association Française pour l'Etude du Foie) Conseil de pratique : prise en charge de la cirrhose biliaire primitive (CBP). 2019.

³⁸ HAS. Avis de la commission de la Transparence concernant DELURSAN. 16 mai 2018.

³⁹ Centre de référence Mucoviscidose de Lyon. Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) Mucoviscidose. Juillet 2017.

⁴⁰ Debray et al. Best practice guidance for the diagnosis and management of cystic fibrosis-associated liver disease. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2011;10:S29-S36.

⁴¹ HAS. Avis de la commission de la Transparence concernant DELURSAN. 16 mai 2018.

06 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces données et informations et après débat et vote, la Commission estime :

06.1 Service Médical Rendu

6.1.1 Dissolution des calculs biliaires à cholestérol dans la vésicule biliaire

- ▶ 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 de TILLHEPO (acide ursodésoxycholique) est moyen dans cette indication.
- ▶ 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 TILLHEPO (acide ursodésoxycholique) est important dans la dissolution des calculs biliaires à cholestérol dans la vésicule biliaire. Les calculs biliaires doivent être radio-transparents et avoir un diamètre inférieur à 15 mm. La vésicule biliaire doit être fonctionnelle malgré le ou les calculs biliaires.

6.1.2 Cholangite biliaire primitive

- ▶ La cholangite 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. L'évolution de cette cholestase 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 de TILLHEPO (acide ursodésoxycholique) est important dans cette indication.
- ▶ 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 TILLHEPO (acide ursodésoxycholique) est important dans les cholangites biliaires primitives (CBP, anciennement appelée cirrhose biliaire primitive) stades I à III.

6.1.3 Trouble hépatobiliaire associé à la mucoviscidose chez les enfants et les adolescents 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 de TILLHEPO (acide ursodésoxycholique) est important dans cette indication.
- ▶ Il existe des alternatives thérapeutiques.
- ▶ Cette spécialité est un traitement de première intention.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par TILLHEPO (acide ursodésoxycholique) est important dans les troubles hépatobiliaires associés à la mucoviscidose chez les enfants et les adolescents âgés de 6 ans à moins de 18 ans.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans les indications et aux posologies de l'AMM.

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

06.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Ces spécialités TILLHEPO (acide ursodésoxycholique) 250 mg et 500 mg n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux spécialités à base d'acide ursodésoxycholique déjà inscrites.

07 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► **Conditionnements**

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon les indications, les posologies et la durée de traitement.

La Commission regrette que cette inscription ne soit pas associée à la mise à disposition d'une forme galénique adaptée à la pédiatrie pour les enfants incapables d'avaler les gélules.

► **Demandes particulières inhérentes à la prise en charge**

La spécialité TILLHEPO (acide ursodésoxycholique) n'a pas établi sa bioéquivalence avec les spécialités pharmaceutiques à base d'acide ursodésoxycholique prises en charge en France. Lors d'un changement de traitement d'une spécialité à une autre, le prescripteur devra être vigilant sur l'adaptation de la dose et de la posologie et vérifier les paramètres biologiques pour assurer l'efficacité du traitement.

08 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

Calendrier d'évaluation	Date d'examen et d'adoption : 5 février 2020
Présentations concernées	<u>TILLHEPO® 250 mg, gélule</u> Plaquette (PVC/Aluminium) de 100 gélules (CIP : 34009 301 809 6 9) <u>TILLHEPO® 500 mg, gélule</u> Plaquette (PVC/Aluminium) de 100 gélules (CIP : 34009 302 035 6 9)
Demandeur	TILLOTTS PHARMA FRANCE
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure décentralisée) : 28 mai 2019 (état membre rapporteur : Allemagne)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Classification ATC	A : Voies digestives et métabolisme A05 : Thérapeutique hépatique et biliaire A05A : Thérapeutique biliaire A05AA : Acides biliaires et dérivés A05AA02 : Ursodésoxycholique acide

Comparatif des RCP entre TILLHEPO et les spécialités à base d'acide ursodésoxycholique actuellement remboursées

Les autres spécialités à base d'acide ursodésoxycholique commercialisées et remboursées en France sont :

- URSOLVAN 200 mg gélule ;
- DELURSAN 250 mg comprimé pelliculé ;
- DELURSAN 500 mg comprimé pelliculé sécable ;
- CHOLURSO 250 mg comprimé pelliculé ;
- CHOLURSO 500 mg comprimé pelliculé sécable.

Les différences entre le RCP de TILLHEPO (acide ursodésoxycholique) et celui des autres spécialités à base d'acide ursodésoxycholique ont été mises en évidence par un surlignement en jaune.

TILLHEPO	URSOLVAN	DELURSAN	CHOLURSO
Présentations			
Gélule dosée à 250 mg Gélule dosée à 500 mg	Gélule dosée à 200 mg	Comprimé dosé à 250 mg Comprimé dosé à 500 mg	Comprimé dosé à 250 mg Comprimé dosé à 500 mg
4.1. Indications thérapeutiques			
<p>TILLHEPO est indiqué chez les adultes pour :</p> <ul style="list-style-type: none"> - La dissolution des calculs biliaires à cholestérol dans la vésicule biliaire. Les calculs biliaires doivent être radio-transparents et avoir un diamètre inférieur à 15 mm. La vésicule biliaire doit être fonctionnelle malgré le ou les calculs biliaires. -Cholangite biliaire primitive (CBP, anciennement appelée cirrhose biliaire primitive) stades I à III. Population pédiatrique Trouble hépatobiliaire associé à la mucoviscidose chez les enfants et les adolescents âgés de 6 ans à moins de 18 ans. 	<p><u>Lithiase biliaire cholestérolique</u> Lithiase vésiculaire pauci ou asymptomatique, 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.</p> <p><u>Hépatopathies cholestatiques chroniques</u> En particulier cholangite biliaire primitive, cholangite sclérosante, atteinte hépatique de la mucoviscidose</p> <p><u>Population pédiatrique</u></p>	<p><u>Lithiase</u> Lithiase biliaire du syndrome LPAC (Low Phospholipid Associated Cholethiasis). 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.</p> <p><u>Cholestase</u> Cirrhose biliaire primitive. Cholangite sclérosante primitive. Cholestase chronique de la mucoviscidose. Cholestase intrahépatique familiale progressive de type III.</p>	<p>Lithiase biliaire du syndrome LPAC (Low Phospholipid Associated Cholethiasis). 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.</p> <p>Cholangite biliaire primitive. Cholangite sclérosante primitive. Cholestase chronique de la mucoviscidose. Cholestase intrahépatique familiale progressive de type III. Cholestase gravidique symptomatique.</p>

TILLHEPO	URSOLVAN	DELURSAN	CHOLURSO
	Troubles hépatobiliaires associés à la mucoviscidose chez les enfants âgés de 6 ans à moins de 18 ans.	Cholestase gravidique symptomatique. Trouble hépatobiliaire associé à la mucoviscidose chez les enfants âgés de 6 ans à 18 ans.	
4.2 Posologie (résumé sur les 3 indications partagées)			
Lithiase biliaire : 8 à 12 mg/ kg/j sur 6 à 24 mois, arrêt à 12 mois si la taille des calculs n'est pas réduite	Lithiase biliaire cholestérolique : 10 mg/kg sur 4 à 6 mois et jusqu'à 24 mois	Lithiase biliaire cholestérolique 5 à 10 mg/kg/j	Lithiase biliaire cholestérolique 5 à 10 mg/kg/j
Cholangite biliaire primitive : 12 à 16 mg/kg/j en doses fractionnées sur les 3 premiers mois	Hépatopathies cholestatiques chroniques (<i>dont cholangite biliaire primitive</i>) 13 à 15 mg/kg/j à répartir en 2 ou 3 en augmentant la dose par palier	<u>Cirrhose biliaire primitive</u> 13 à 15 mg/kg/j	<u>Cholangite biliaire primitive</u> 13 à 15 mg/kg/j
Mucoviscidose (6 à 18 ans) : 20 mg/kg /j en 2 à 3 prises et peut être augmenté jusqu'à 30 mg/kg/j si nécessaire	Mucoviscidose (Pédiatrie) : 20 mg/kg /j en 2 à 3 prises et peut être augmenté jusqu'à 30 mg/kg/j si nécessaire	<u>Enfant ayant une mucoviscidose âgé de 6 à 18 ans :</u> 20 mg/kg /j en 2 à 3 prises et peut être augmenté jusqu'à 30 mg/kg/j si nécessaire Débuter par une posologie de 13 à 15 mg/kg/j et augmenter par palier pour obtenir une posologie optimale après 4 à 8 semaines	<u>Cholestase chronique de la mucoviscidose</u> <i>[ne distingue pas la pédiatrie, car n'a pas ce libellé d'indication]</i> 20 à 30 mg/kg/j en débutant par une posologie de 13 à 15 mg/kg/j et augmenter par palier pour obtenir une posologie optimale après 4 à 8 semaines
4.3 Contre-indications			
TILLHEPO ne doit pas être utilisé chez les patients présentant : <ul style="list-style-type: none"> · Une hypersensibilité à la substance active, aux autres acides biliaires ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. · Une inflammation aiguë de la vésicule biliaire ou des voies biliaires. · Une occlusion des voies biliaires (occlusion du conduit cholédoque ou d'un canal cystique). · Des épisodes fréquents de coliques biliaires. 	TILLHEPO ne doit pas être utilisé chez les patients présentant : <ul style="list-style-type: none"> · Une hypersensibilité à la substance active, aux autres acides biliaires ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. · Une inflammation aiguë de la vésicule biliaire ou des voies biliaires. · Une occlusion des voies biliaires (occlusion du conduit cholédoque ou d'un canal cystique). · Des épisodes fréquents de coliques biliaires. 	Ce médicament ne doit pas être utilisé dans les cas suivants : cholécystite aiguë, angiocholite , obstruction complète des voies biliaires, vésicule scléro-atrophique, hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients	Ce médicament ne doit pas être utilisé dans les cas suivants : cholécystite aiguë, angiocholite , obstruction des voies biliaires, vésicule biliaire scléro-atrophique, hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

TILLHEPO	URSOLVAN	DELURSAN	CHOLURSO
<ul style="list-style-type: none"> · Des calculs biliaires calcifiés radio-opaques. · Une contractilité défectueuse de la vésicule biliaire. <p>Population pédiatrique Echec d'une porto-entérostomie ou absence de rétablissement d'un flux biliaire de bonne qualité chez les enfants atteints d'atrésie biliaire.</p>	<ul style="list-style-type: none"> · Des calculs biliaires calcifiés radio-opaques. · Une diminution de la contractilité de la vésicule biliaire. <p>Population pédiatrique Echec d'une porto-entérostomie ou absence de rétablissement d'un flux biliaire de bonne qualité chez les enfants atteints d'atrésie biliaire.</p>	<p>Echec d'une porto-entérostomie ou absence de rétablissement d'un flux biliaire de bonne qualité chez l'enfant ayant une atrésie des voies biliaires.</p>	
<p>4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</p>			
<p>TILLHEPO doit être pris sous surveillance médicale. Au cours des 3 premiers mois de traitement, les paramètres de la fonction hépatique ASAT, ALAT et γ-GT doivent être surveillés par le médecin toutes les 4 semaines, puis tous les 3 mois. Outre le fait de permettre l'identification des répondeurs et des non-répondeurs chez les patients traités pour cholangite biliaire primitive, ce suivi permettrait également une détection précoce d'une éventuelle détérioration de la fonction hépatique, en particulier chez les patients présentant une cholangite biliaire primitive à un stade avancé. <u>En cas d'utilisation pour la dissolution des calculs biliaires à cholestérol</u> Afin d'évaluer les progrès thérapeutiques et de détecter rapidement toute calcification des calculs biliaires, en fonction de la taille des calculs, il est nécessaire de contrôler la vésicule biliaire (par cholécystographie orale) par une vue d'ensemble et des vues de l'occlusion en positions debout et allongée (par</p>	<p>Mises en garde spéciales Le traitement par URSOLVAN doit être surveillé 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 (réssection de l'iléon et iléostomie, iléite 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 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.</p>	<p>Un essai clinique au long cours comparant l'AUDC à forte dose (28 à 30 mg/kg/jour) à un placebo a montré un risque plus élevé d'échecs thérapeutiques cumulés (décès, transplantation, varices, cirrhose) chez des patients avec cholangite sclérosante primitive à un stade avancé. De tels échecs n'ont pas été observés 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 4 heures au minimum entre la prise de colestyramine et celle d'acide ursodésoxycholique (voir rubrique 4.5).</p>	<p>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.</p> <p>En cas d'administration conjointe de colestyramine pour traiter le prurit, il conviendra de respecter un intervalle de 4 heures au minimum entre la prise de colestyramine et celle d'acide ursodésoxycholique (voir rubrique 4.5).</p> <p>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.</p>

TILLHEPO	URSOLVAN	DELURSAN	CHOLURSO
<p>contrôle échographique), 6 à 10 mois après le début du traitement.</p> <p>Si la vésicule biliaire ne peut pas être visualisée sur des images radiographiques, ou dans le cas de calculs biliaires calcifiés, d'une contractilité altérée de la vésicule biliaire ou des épisodes fréquents de coliques biliaires, TILLHEPO ne doit pas être utilisé.</p> <p>Les femmes traitées par TILLHEPO pour dissoudre les calculs biliaires doivent utiliser une méthode contraceptive non hormonale efficace, car les contraceptifs oraux hormonaux peuvent augmenter la lithiase biliaire (voir rubriques 4.5 et 4.6).</p> <p><u>En cas d'utilisation pour le traitement du stade avancé de la cholangite biliaire primitive</u></p> <p>Dans de très rares cas, une décompensation de la cirrhose hépatique a été observée, qui a partiellement régressée après l'arrêt du traitement.</p> <p>Dans de rares cas, chez les patients atteints de cholangite biliaire primitive, les symptômes cliniques peuvent s'aggraver au début du traitement, comme par exemple un accroissement des démangeaisons. Si cela se produit, le traitement doit être poursuivi à une posologie de 500 mg par jour. La dose doit être progressivement augmentée (par palier de 500 mg par semaine), jusqu'à ce que la dose indiquée dans la posologie optimale soit atteinte, comme décrit à la rubrique 4.2.</p>	<p>Précautions d'emploi</p> <p><i>En cas d'utilisation pour la dissolution des calculs biliaires</i></p> <p>Afin d'évaluer les progrès thérapeutiques 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.</p> <p>Si la vésicule biliaire ne peut pas 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 coliques hépatiques, l'acide ursodésoxycholique ne doit pas être utilisé.</p> <p>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).</p> <p><i>En cas d'utilisation pour le traitement de stades avancés de cholangite biliaire primitive</i></p> <p>Dans de très rares cas, une décompensation de la cirrhose hépatique a été observée, qui a partiellement régressée après l'arrêt du traitement.</p> <p>Chez les patients avec une cholangite biliaire primitive, dans de</p>	<p>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.</p> <p>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.</p> <p>Une interruption du traitement doit être envisagée si une augmentation considérée comme cliniquement significative des paramètres ci-dessus survient chez des patients dont la fonction hépatique antérieure était stable.</p> <p>Chez les patients traités avec de l'acide ursodésoxycholique, des précautions doivent être prises pour maintenir le flux biliaire.</p> <p>Il est recommandé de diminuer la posologie en cas de survenue de diarrhée.</p> <p>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.</p>	<p>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 Cholangite Biliaire Primitive mis sous traitement à un stade avancé de la maladie.</p> <p>Il est recommandé de diminuer la posologie en cas de survenue de diarrhée.</p> <p>Dans la lithiase biliaire cholestérolique : l'efficacité du traitement doit être vérifiée par échographie. Il est conseillé d'arrêter le traitement en l'absence d'efficacité au bout du 6ème mois.</p>

TILLHEPO	URSOLVAN	DELURSAN	CHOLURSO
<p>En cas de diarrhées, la dose doit être réduite. En cas de diarrhées persistantes, le traitement doit être interrompu.</p>	<p>rare 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 réduite à une seule gélule dosée à 200 mg par jour puis la posologie est réaugmentée progressivement comme mentionnée 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 doit être interrompu.</p>		
<p>4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions</p>			
<p>TILLHEPO ne doit pas être administré en même temps que la colestyramine, le colestipol ou les antiacides contenant de l'hydroxyde d'aluminium et/ou de la smectite (oxyde d'aluminium), car ces préparations lient l'acide ursodésoxycholique dans l'intestin et empêchent ainsi son absorption et son efficacité. Si l'utilisation d'une préparation contenant l'une de ces substances est nécessaire, elle doit être prise au moins 2 heures avant ou après la prise de TILLHEPO.</p> <p>TILLHEPO peut affecter l'absorption de la ciclosporine au niveau intestinal. Chez les patients traités par ciclosporine, les concentrations sanguines de cette substance</p>	<p>Ursolvan ne doit pas être administré en même temps que la colestyramine, le colestipol ou les antiacides contenant de l'hydroxyde d'aluminium et/ou de la smectite (oxyde d'aluminium), car ces préparations lient l'acide ursodésoxycholique dans l'intestin et inhibent donc son absorption et son efficacité. S'il est nécessaire d'utiliser une préparation contenant une de ces substances, elle doit être prise au moins 2 heures avant ou 2 heures après les gélules d'Ursolvan.</p> <p>Ursolvan peut affecter l'absorption de la ciclosporine au niveau intestinal. Chez les patients traités par ciclosporine, les concentrations sanguines de cette substance</p>	<p><u>Associations déconseillées</u></p> <p><u>Cholestyramine</u> 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).</p> <p><u>Associations à prendre en compte</u></p> <p><u>Ciclosporine</u> Risque de variation des concentrations sanguines de ciclosporine.</p>	<p><u>Associations déconseillées</u></p> <p><u>Colestyramine</u> 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).</p> <p><u>Associations à prendre en compte</u></p> <p><u>Ciclosporine</u> Risque de variation des concentrations sanguines de ciclosporine.</p>

TILLHEPO	URSOLVAN	DELURSAN	CHOLURSO
<p>doivent donc être suivies par le médecin et la dose de ciclosporine doit être ajustée si nécessaire.</p> <p>En raison de l'effet de l'acide ursodésoxycholique sur la sécrétion des acides biliaires, il y a une possibilité théorique selon laquelle l'absorption d'autres substances lipophiles puisse être affectée.</p> <p>Dans des cas isolés, TILLHEPO peut réduire l'absorption de la ciprofloxacine.</p> <p>Il a été démontré que l'acide ursodésoxycholique réduit les concentrations plasmatiques maximales C_{max} et l'aire sous la courbe (ASC) de l'inhibiteur calcique, la nitrendipine, chez des volontaires sains. Il est recommandé de surveiller étroitement les résultats de l'utilisation concomitante de la nitrendipine et de l'acide ursodésoxycholique. Une augmentation de la dose de nitrendipine peut être nécessaire. Une interaction avec une réduction de l'effet thérapeutique de la dapsone a également été rapportée. Ces observations, associées à des découvertes in vitro, pourraient indiquer la possibilité que l'acide ursodésoxycholique soit un inducteur enzymatique du cytochrome P450 3A. L'induction n'a toutefois pas été observée dans une étude d'interaction bien conçue avec le budésone, connu pour être un substrat du cytochrome P450 3A.</p>	<p>doivent être suivies par le médecin et la dose de ciclosporine ajustée, si nécessaire.</p> <p>Dans des cas isolés, l'acide ursodésoxycholique peut réduire l'absorption de la ciprofloxacine.</p> <p>Au cours d'une étude clinique réalisée chez des volontaires sains, l'utilisation concomitante d'acide ursodésoxycholique (500 mg/jour) et de rosuvastatine (20 mg/jour) a provoqué une légère augmentation des taux plasmatiques de rosuvastatine. La pertinence clinique de cette interaction est inconnue, de même que pour les autres statines.</p> <p>L'acide ursodésoxycholique a réduit les concentrations plasmatiques maximales (C_{max}) et l'aire sous la courbe (ASC) de la nitrendipine, un inhibiteur calcique, chez des volontaires sains. Il est recommandé de surveiller étroitement les résultats de l'utilisation concomitante de la nitrendipine et de l'acide ursodésoxycholique. Une augmentation de la dose de nitrendipine peut être nécessaire. Une interaction avec une réduction de l'effet thérapeutique de la dapsone a également été rapportée. Ces observations, ainsi que des données in vitro, pourraient indiquer la possibilité que l'acide ursodésoxycholique soit un inducteur enzymatique du cytochrome P450 3A. Cependant, il n'a pas été observé d'induction au cours d'une étude</p>		

TILLHEPO	URSOLVAN	DELURSAN	CHOLURSO
<p>Les œstrogènes et les agents hypocholestérolémiants, tels que le clofibrate, augmentent la sécrétion hépatique de cholestérol et peuvent donc favoriser la lithiase biliaire, ce qui constitue l'effet inverse de l'acide ursodésoxycholique utilisé pour la dissolution des calculs biliaires.</p> <p>Dans le cadre d'une étude clinique chez des volontaires sains, l'utilisation concomitante d'acide ursodésoxycholique (500 mg/jour) et de rosuvastatine (20 mg/jour) a provoqué une légère augmentation des taux plasmatiques de rosuvastatine. La pertinence clinique de cette interaction est inconnue, de même que pour les autres statines.</p>	<p>d'interaction bien conçue avec le budésônide, connu pour être un substrat du cytochrome P450 3A.</p> <p>Les œstrogènes et les agents abaissant le taux de cholestérol sanguin tels que le clofibrate, augmentent la sécrétion hépatique de cholestérol et peuvent donc favoriser une lithiase biliaire, ce qui est l'effet inverse de l'acide ursodésoxycholique utilisé pour la dissolution des calculs biliaires. Eviter l'association avec des médicaments qui augmentent l'élimination biliaire du cholestérol (œstrogènes, contraceptifs hormonaux, hypolipidémiants) ou qui peuvent être à l'origine d'atteintes hépatiques (voir rubrique 4.4)</p>		
4.6 Fertilité, grossesse et allaitement			
<p>Grossesse</p> <p>Il n'y a pas ou peu de données sur l'utilisation de l'acide ursodésoxycholique chez la femme enceinte. Des études réalisées chez l'animal ont montré une toxicité sur la reproduction, au cours de la phase précoce de la gestation (voir rubrique 5.3). TILLHEPO ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, sauf en cas de nécessité absolue.</p> <p>Les femmes en âge de procréer ne devraient être traitées par TILLHEPO que si elles utilisent une contraception fiable : des mesures contraceptives orales non hormonales ou à faible teneur en œstrogènes sont recommandées.</p>	<p>Grossesse</p> <p>Les études chez l'animal ont montré une toxicité sur la reproduction (voir section 5.3)</p> <p>En raison des données cliniques limitées chez les femmes enceintes surtout au cours du premier trimestre, Ursolvan est déconseillé sauf si l'absence de traitement met en jeu le pronostic hépatique.</p> <p>Au cours des 2^{ème} et 3^{ème} trimestres, les données cliniques sont plus nombreuses. Cependant, il est recommandé d'utiliser l'acide ursodésoxycholique uniquement en cas de réelle nécessité.</p>	<p>Grossesse</p> <p>Compte tenu des données cliniques limitées d'exposition au cours du 1^{er} trimestre de la grossesse, l'utilisation de l'acide ursodésoxycholique est envisageable si l'absence de traitement met en jeu le pronostic hépatique.</p> <p>Au cours des 2^{ème} et 3^{ème} trimestres, l'utilisation de l'acide ursodésoxycholique est possible en raison de données cliniques plus nombreuses.</p>	

TILLHEPO	URSOLVAN	DELURSAN	CHOLURSO
Cependant, chez les patients traités par TILLHEPO dissoudre les calculs biliaires, une méthode contraceptive non hormonale efficace doit être utilisée, car les contraceptifs oraux hormonaux peuvent augmenter la lithiase biliaire. La possibilité d'une grossesse doit être exclue avant de commencer le traitement.			
Allaitement Selon les quelques cas documentés de femmes allaitantes, les taux d'acide ursodésoxycholique dans le lait maternel sont très bas. Ainsi, il est probable qu'aucun effet indésirable ne soit attendu chez les nourrissons allaités.	Allaitement Selon les quelques cas documentés de femmes allaitantes, les taux d'acide ursodésoxycholique dans le lait maternel sont très bas. Ainsi, il est probable qu'aucun effet indésirable ne soit attendu chez les nourrissons allaités.	Allaitement Il y a très peu de données publiées sur l'acide ursodésoxycholique et l'allaitement mais aucun événement n'est signalé à ce jour chez un petit effectif d'enfants allaités. L'utilisation pendant l'allaitement est donc envisageable.	
Fertilité Les études animales n'ont pas montré d'influence de l'acide ursodésoxycholique sur la fertilité (voir rubrique 5.3). Aucune donnée concernant les effets sur la fertilité humaine après un traitement par de l'acide ursodésoxycholique ne sont disponibles.	Fertilité Les études chez l'animal n'ont montré aucun effet de l'acide ursodésoxycholique sur la fertilité (voir rubrique 5.3). Aucune donnée concernant les effets sur la fertilité humaine après un traitement par l'acide ursodésoxycholique n'est disponible.	<i>Rubrique absente du RCP de DELURSAN</i>	<i>Rubrique absente du RCP de CHOLURSO</i>
4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines			
TILLHEPO n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.	URSOLVAN n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.	Sans objet.	TILLHEPO n'a aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.
4.8 Effets indésirables			
L'évaluation des effets indésirables est basée sur les données de fréquence suivantes : Très fréquent (≥ 1/10), Fréquent (≥ 1/100 à < 1/10), Peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100), Rare (≥ 1/10.000 à < 1/1 000),	L'évaluation des effets indésirables est basée sur les données de fréquence suivantes : Très fréquent (≥ 1/10), Fréquent (≥ 1/100 à < 1/10), Peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100), Rare (≥ 1/10.000 à < 1/1 000),	Les effets secondaires sont cités ci-dessous, listés par classe organe et par fréquence. Les fréquences sont définies en Très fréquent (≥ 1/10), Fréquent (≥ 1/100 à < 1/10), Peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100),	Les effets secondaires sont cités ci-dessous, listés par classe organe et par fréquence. Les fréquences sont définies en Très fréquent (≥ 1/10), Fréquent (≥ 1/100 à < 1/10), Peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100),

TILLHEPO	URSOLVAN	DELURSAN	CHOLURSO
<p>Très rare (< 1/10 000), Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).</p> <p>Troubles gastro-intestinaux Fréquent : Selles pâteuses, diarrhée. Très rare : Douleurs abdominales hautes et sévères pendant le traitement de la cholangite biliaire primitive.</p> <p>Troubles hépatobiliaires Très rare : Calcification des calculs biliaires, décompensation de la cirrhose hépatique (pendant le traitement des stades avancés de cholangite biliaire primitive) qui a partiellement régressée après arrêt du traitement.</p> <p>Affections de la peau et des tissus sous-cutanés Très rare : Urticaire.</p> <p>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 via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de</p>	<p>Très rare (< 1/10 000), Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).</p> <p>Troubles gastro-intestinaux Fréquent : Selles pâteuses, diarrhée. Très rare : Douleurs abdominales hautes et sévères pendant le traitement de la cholangite biliaire primitive.</p> <p>Troubles hépatobiliaires Très rare : Calcification des calculs biliaires, décompensation de la cirrhose hépatique (pendant le traitement des stades avancés de cholangite biliaire primitive) qui a partiellement régressée après arrêt du traitement.</p> <p>Affections de la peau et des tissus sous-cutanés Très rare : Urticaire. Fréquence indéterminée : exacerbation du prurit</p> <p>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 via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau</p>	<p>Rare ($\geq 1/10.000$ à < 1/1 000), Très rare (< 1/10 000), Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).</p> <p>Affections gastro-intestinales Fréquent : Selles pâteuses, diarrhée. Très rare : Douleurs abdominales hautes et sévères pendant le traitement de la cholangite biliaire primitive.</p> <p>Affections hépatobiliaires Très rare : Calcification des calculs biliaires, décompensation de la cirrhose hépatique (pendant le traitement des stades avancés de cholangite biliaire primitive) qui a partiellement régressée après arrêt du traitement. Fréquence indéterminée : ictère (ou aggravation d'un ictère préexistant)</p> <p>Investigations Fréquence indéterminée : augmentation des ALAT, augmentation des ASAT, augmentation du taux sanguin de la phosphatase alcaline, augmentation du taux sanguin de la bilirubine, augmentation des Gamma GT, augmentation des enzymes hépatiques, anomalie des tests fonctionnels hépatiques, augmentation des transaminases.</p> <p>Affections de la peau et des tissus sous-cutanés Très rare : Urticaire.</p>	<p>Rare ($\geq 1/10.000$ à < 1/1 000), 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.</p> <p>Troubles gastro-intestinaux Fréquent : Selles pâteuses, diarrhée. Très rare : Douleur de l'hypocondre droit lors du traitement d'une cholangite biliaire primitive.</p> <p>Troubles hépatobiliaires Très rare : Calcification des calculs biliaires, décompensation de la cirrhose hépatique partiellement régressive à l'arrêt du traitement, en cas d'instauration du traitement d'une cholangite biliaire primitive à un stade avancé (voir rubrique 4.4)</p> <p>Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés Très rare : Urticaire.</p> <p>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 via le système national de déclaration : Agence nationale de</p>

TILLHEPO	URSOLVAN	DELURSAN	CHOLURSO
Pharmacovigilance - Site internet : www.signalement-sante.gouv.fr .	des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.signalement-sante.gouv.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 déclarent 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.signalement-sante.gouv.fr .	sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.signalement-sante.gouv.fr .
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 donc en général peu probable. Aucune mesure corrective spécifique n'est nécessaire, et les conséquences de la diarrhée doivent être traitées de manière symptomatique avec restauration de l'équilibre hydroélectrolytique. Informations complémentaires concernant les populations spéciales Un traitement par l'acide ursodésoxycholique à long terme et à fortes doses (28-30 mg/kg/jour), chez les patients atteints de cholangite sclérosante primitive, était associé à	En + : recommande administration cholestyramine pour chélater les acides biliaires	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.	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.

TILLHEPO	URSOLVAN	DELURSAN	CHOLURSO
des taux plus élevés d'effets indésirables graves.			
5.1. Propriétés pharmacodynamiques			
<p>L'acide ursodésoxycholique est un acide biliaire hydrophile physiologiquement présent dans la bile humaine à faible concentration. Chez les patients présentant des calculs biliaires négatifs radio-transparents, l'addition d'acide ursodésoxycholique augmente la solubilité du cholestérol dans la bile. Ceci est obtenu grâce à une augmentation, à la fois, de la quantité d'acide ursodésoxycholique dans la bile et du volume total de la bile. En outre, l'acide ursodésoxycholique diminue l'absorption intestinale du cholestérol.</p>	<p>L'acide ursodésoxycholique est le 7-béta épimère de l'acide chénodésoxycholique. C'est un acide biliaire physiologiquement présent dans la bile humaine, où il représente un faible pourcentage des acides biliaires totaux.</p> <p>L'acide ursodésoxycholique augmente la capacité de solubilisation du cholestérol par la bile chez l'homme, transformant la bile lithogénique en bile non-lithogénique. Plusieurs mécanismes d'action sont connus pour expliquer cette action de l'acide ursodésoxycholique : diminution de la sécrétion de cholestérol dans la bile par réduction de l'absorption intestinale du cholestérol lui-même et de sa synthèse hépatique ; Augmentation de la quantité totale d'acides biliaires favorisant la solubilisation micellaire du cholestérol ; Dissolution améliorée des calculs biliaires en favorisant la formation d'une mésophase cristalline liquide enrichie en vésicules et en améliorant la régularité du flux biliaire et la vidange de la vésicule biliaire</p>	<p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p>	
<p><u>Dans le traitement des patients atteints de cholangite biliaire primitive</u>, plusieurs mécanismes différents ont été mis en évidence. Une modification de la composition de la bile avec une réduction des acides biliaires toxiques, endogènes,</p>		<p><u>Dans la cirrhose biliaire primitive</u>, 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</p>	<p><u>Dans la cholangite biliaire primitive</u>, l'AUDC diminue les taux sériques des ASAT, ALAT, γGT, bilirubine, phosphatases alcalines et LDL cholestérol et exerce un effet protecteur sur l'évolution de la</p>

TILLHEPO	URSOLVAN	DELURSAN	CHOLURSO
<p>principalement lipophiles, et une augmentation de l'acide ursodésoxycholique sont considérées comme les plus importantes. En outre, le flux biliaire est stimulé, ce qui entraîne une conversion plus rapide des acides biliaires. La post-absorption intestinale, par exemple de l'acide cholique et d'autres métabolites de l'acide biliaire, est réduite. L'acide ursodésoxycholique in vitro a également un effet protecteur direct sur les hépatocytes.</p>		<p>sériques des IgM et IgG. L'acide ursodésoxycholique retarde l'évolution de la maladie en particulier lorsqu'il est prescrit aux stades précoces.</p>	<p>pathologie lorsqu'il est administré précocement.</p>
<p>Population pédiatrique Mucoviscidose Selon des rapports cliniques, des données sur une utilisation à long terme supérieure à 10 ans sont disponibles concernant le traitement par l'acide ursodésoxycholique d'une population pédiatrique souffrant de troubles hépatobiliaires associés à la mucoviscidose. Des données montrent que le traitement par l'acide ursodésoxycholique peut diminuer la prolifération des voies biliaires, stopper la progression des lésions histologiques et même inverser les modifications hépato-biliaires, s'il est administré au stade précoce des troubles hépatobiliaires associés à la mucoviscidose. Le traitement par l'acide ursodésoxycholique doit être débuté dès que le diagnostic des troubles hépatobiliaires associés à la mucoviscidose est établi, afin d'optimiser l'efficacité du traitement</p>	<p>Troubles hépatobiliaires associés à la mucoviscidose Des données sur une utilisation à long terme supérieure à 10 ans, issues de rapports cliniques, concernant le traitement par l'acide ursodésoxycholique de la population pédiatrique souffrant de troubles hépatobiliaires associés à la mucoviscidose sont disponibles. Ces données montrent que le traitement par l'acide ursodésoxycholique peut diminuer la prolifération des canaux biliaires, stopper la progression de l'atteinte histologique et même inverser les modifications hépato-biliaires si administré à un stade précoce de la maladie. Le traitement par l'acide ursodésoxycholique doit être débuté dès que le diagnostic est fait afin d'optimiser l'efficacité du traitement.</p>	<p><u>Dans la cholestase chronique de la mucoviscidose,</u> l'acide ursodésoxycholique exerce un effet sur les paramètres biologiques : diminution de la bilirubinémie, de l'activité sérique des phosphatases alcalines et des transaminases.</p> <p>Population pédiatrique Mucoviscidose Il existe des données cliniques datant de plus de 10 ans sur le traitement par l'acide ursodésoxycholique chez des patients pédiatriques souffrant de troubles hépatobiliaires associés à la mucoviscidose. Il a été montré que le traitement par l'acide ursodésoxycholique peut réduire la prolifération des canaux biliaires, arrête la progression des dommages histologiques et pourrait même restaurer les modifications hépatobiliaires lorsque le traitement est instauré à un stade précoce de la maladie.</p>	<p><u>Dans la cholestase chronique de la mucoviscidose,</u> l'AUDC diminue les taux sériques des ASAT, ALAT, γGT et phosphatases alcalines.</p> <p><i>[n'a pas l'indication en Pédiatrie, mais le libellé ne réserve pas le traitement chez l'adulte]</i></p>

TILLHEPO	URSOLVAN	DELURSAN	CHOLURSO
		Afin d'optimiser l'efficacité du traitement, l'utilisation de l'acide ursodésoxycholique doit être initiée dès la confirmation du diagnostic de troubles hépatobiliaires associés à la mucoviscidose.	
5.2 Propriétés pharmacocinétiques			
<p>L'acide ursodésoxycholique administré par voie orale est rapidement absorbé par transport passif dans le jéjunum et la partie supérieure de l'iléon au niveau de l'intestin grêle, ainsi que par transport actif dans la partie inférieure de l'iléon au niveau de l'intestin grêle.</p> <p>Le taux d'absorption dépendant de la dose administrée et diminue lors de l'augmentation des doses. Après absorption, l'acide ursodésoxycholique se conjugue presque complètement avec certains acides aminés, la glycine et la taurine, au niveau hépatique. Il est ensuite excrété avec la bile. Il est métabolisé entre 50 et 75% après le premier passage hépatique.</p> <p>Selon la dose quotidienne et la maladie sous-jacente ou l'état du foie, l'acide ursodésoxycholique, plus hydrophile, s'accumule dans la bile. De manière simultanée, une diminution des autres acides biliaires plus lipophiles a été observée.</p> <p>Les bactéries intestinales ont un impact sur la dégradation incomplète de l'acide 7-cétolithocholique et de l'acide lithocholique.</p> <p>La demi-vie biologique de l'acide ursodésoxycholique est de 3,5 à 5,8 jours.</p>	<p>Lorsqu'il est administré par voie orale, l'acide ursodésoxycholique est facilement absorbé au niveau de l'intestin puis extrait par le foie. Il est lié à 96-98 % aux protéines plasmatiques. Il est ensuite excrété dans la bile sous forme glycoconjuguée (avec la glycine et la taurine), entrant ainsi dans la circulation entéro-hépatique ; Il est partiellement métabolisé par la flore intestinale et ses métabolites sont excrétés dans les fèces.</p>	<p>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.</p> <p>La demi-vie d'élimination est de l'ordre de 3 à 5 jours.</p> <p>L'acide ursodésoxycholique est principalement excrété dans les selles, la voie rénale étant une voie mineure d'élimination.</p>	

TILLHEPO	URSOLVAN	DELURSAN	CHOLURSO
5.3 Données précliniques			
<p>Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogénèse, et des fonctions de reproduction et de développement, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.</p> <p>Des effets hépatotoxiques, y compris des modifications fonctionnelles (par exemple : modifications des enzymes hépatiques) et des modifications morphologiques telles que la prolifération des voies biliaires, les foyers inflammatoires et les nécroses hépatocellulaires, ont été observés chez les singes à fortes doses d'acide ursodésoxycholique. Ces effets toxiques étaient très probablement dus à l'acide lithocholique, un métabolite qui, contrairement aux humains, n'est pas détoxifié chez les singes (voir rubrique 5.2).</p> <p>L'expérience clinique des indications thérapeutiques souligne que les effets hépatotoxiques ne sont pas pertinents chez l'homme.</p> <p>Des études de reproduction chez l'animal ont révélé des effets embryotoxiques de l'acide ursodésoxycholique chez le lapin (à partir d'une dose de 100 mg/kg) et des effets tératogènes (aplasie de la queue) chez le rat à une dose de 2 000 mg/kg. La fertilité et le développement péri-/post-natal chez la progéniture ne sont pas affectés chez le rat.</p>	<p>Les études de toxicité subchronique chez le singe ont mis en évidence des effets hépatotoxiques dans les groupes recevant de fortes doses, y compris des changements fonctionnels (par ex., modifications des concentrations des enzymes hépatiques) et des modifications morphologiques comme une prolifération au niveau des canaux biliaires, des foyers inflammatoires portaux et une nécrose hépatocellulaire. Ces effets toxiques sont très vraisemblablement imputables à l'acide lithocholique, un métabolite de l'acide ursodésoxycholique, qui, chez le singe – contrairement à l'Homme – n'est pas détoxifié. L'expérience clinique confirme que les effets hépatotoxiques décrits ne semblent pas pertinents chez l'Homme. La toxicité expérimentale de l'acide ursodésoxycholique est généralement très faible ; La DL50 par voie orale était de 10 g/kg chez le rat, de 5740 mg/kg chez la souris mâle, et de 6000 mg/kg chez la souris femelle. Le traitement chronique pendant 28 semaines chez le rat à des doses allant jusqu'à 2000 mg/kg administrées par voie orale n'a montré aucun changement pathologique des paramètres histologiques étudiés. Les traitements pendant un an chez le chien avec des doses allant jusqu'à 100 mg/kg administrés par voie orale ont également été bien tolérés sans</p>		<p>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.</p> <p>Les données obtenues lors des études in vitro et in vivo n'ont pas mis en évidence de potentiel mutagène, génotoxique ou cancérigène.</p> <p>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.</p>

TILLHEPO	URSOLVAN	DELURSAN	CHOLURSO
	<p>réaction indésirable ; En particulier, on a observé aucun effet nocif important sur le foie, ou carcinogène, et aucune lésion de la muqueuse gastrique.</p> <p>Dans des études réalisées chez le rat, des malformations de la queue sont apparues après l'administration d'une dose de 2000 mg/kg d'acide ursodésoxycholique. Chez le lapin, aucun effet tératogène n'a été observé, bien qu'il existait des effets embryotoxiques (à partir d'une dose de 100 mg/kg). L'acide ursodésoxycholique n'a aucun effet sur la fertilité chez le rat et n'affecte pas le développement péri-/post-natal des portées.</p>		
6.3 Durée de conservation			
5 ans	3 ans	3 ans	3 ans
CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE			
Liste I	Liste I	Liste I	Liste I