

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr^{phl}-URSODIOL C

Comprimés d'ursodiol USP

250 mg & 500 mg

Maladies hépatiques cholestatiques

PHARMEL INC.

6111 Royalmount Avenue, Suite 100
Montréal, Québec H4P 2T4

DATE DE RÉVISION:

Le 23 avril 2013

Numéro de contrôle: 163335

Table des matières

PARTIE I: RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS.....	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	5
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	11
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	12
SURDOSAGE.....	13
MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	13
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	15
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION.....	15
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	15
PARTIE II: RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	16
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	16
ESSAIS CLINIQUES	17
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE.....	21
RÉFÉRENCES	26
PARTIE III: RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR	30

Pr phl-URSODIOL C
Comprimés d'ursodiol USP
250 mg & 500 mg

PARTIE I: RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique / concentration	Ingrédients non médicamenteux cliniquement importants
orale	Comprimés à 250 mg, 500 mg	Aucun <i>Voir la section FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT pour connaître la liste complète des ingrédients.</i>

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

phl-URSODIOL C (ursodiol), également connu sous le nom d'acide ursodéoxycholique (AUDC), est indiqué pour:

- le traitement des maladies hépatiques cholestatiques, comme la cirrhose biliaire primitive (CBP).

Les maladies hépatiques cholestatiques sont caractérisées par une diminution de la sécrétion biliaire et du flux biliaire.

Le diagnostic des maladies hépatiques cholestatiques se fonde sur les paramètres biochimiques de la cholestase (comme l'augmentation de la phosphatase alcaline, de la γ -GT et de la bilirubine), mais également sur l'augmentation des taux d'IgM et la présence d'anticorps antimitochondries chez les patients souffrant de CBP.

Le contrôle de l'ursodiol dans le traitement des maladies hépatiques cholestatiques devrait se fonder sur les paramètres biochimiques de la cholestase, tels qu'ils sont décrits ci-dessus, de même que sur les paramètres de cytolysé hépatique (comme l'AST et l'ALT) lesquels sont souvent associés à la cholestase au fil de l'évolution de ces maladies.

Il faut donc effectuer des tests de la fonction hépatique (γ -GT, phosphatase alcaline, AST et ALT) et surveiller le taux de bilirubine tous les mois au cours des trois premiers mois de traitement et tous les six mois par la suite. Les taux sériques de ces paramètres diminuent

rapidement. Une amélioration des tests hépatiques sériques (par exemple l'AST et l'AST) n'est pas toujours en corrélation avec une amélioration de l'état de santé. Cependant, il faut interrompre le traitement s'il y a élévation du taux de ces paramètres (voir MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS).

phl-URSODIOL C n'est pas indiqué pour le traitement de la cirrhose décompensée.

Gériatrie:

Aucune étude appropriée portant sur l'ursodiol n'a été effectuée chez les personnes âgées. Toutefois, on ne prévoit pas de problème spécifique à la gériatrie qui pourraient restreindre l'utilisation et l'utilité de l'ursodiol chez les personnes âgées.

Pédiatrie:

L'innocuité et l'efficacité de l'ursodiol chez les enfants n'ont pas été établies.

CONTRE-INDICATIONS

Patients qui sont hypersensibles ou intolérants à l'ursodiol ou à l'un des composants de la préparation. Pour une liste complète, consulter la section intitulée Formes posologiques, composition et conditionnement.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Carcinogénèse et mutagenèse

L'ursodiol s'avère dépourvu d'effets carcinogène, mutagènes ou tératogènes chez les animaux de laboratoire traités à raison de doses plus élevées que celles destinées au traitement chez l'humain, ainsi qu'après un traitement de longue durée (voir TOXICOLOGIE).

Hépatiques/biliaires/ pancréatiques

Les patients présentant une hémorragie variqueuse, une encéphalopathie hépatique ou une ascite, de même que les sujets nécessitant une transplantation urgente du foie devraient faire l'objet d'un traitement approprié, spécifique à leur cas.

Populations particulières

Grossesse: Aucune étude adéquate et bien contrôlée n'a été effectuée auprès de femmes enceintes. Les études chez l'animal n'étant pas toujours indicatives de ce qui peut se produire chez l'humain, phl-URSODIOL C ne devraient pas être administrés à des femmes enceintes ou qui peuvent le devenir. Si le médicament est utilisé durant la grossesse ou si la patiente devient enceinte alors qu'elle reçoit ce médicament, elle doit être avisée du risque potentiel pour le fœtus. (Voir également TOXICOLOGIE.)

Allaitement: On ignore si l'ursodiol passe dans le lait humain. Étant donné que de nombreux médicaments sont excrétés dans le lait maternel, il faut administrer phl-URSODIOL C avec beaucoup de prudence à une mère qui allaite.

Pédiatrie: L'innocuité et l'efficacité de l'ursodiol chez les enfants n'ont pas été établies.

Gériatrie: Aucune étude appropriée portant sur l'ursodiol n'a été effectuée auprès de personnes âgées. Toutefois, on ne prévoit pas de problème spécifique à la gériatrie qui pourraient restreindre l'utilisation et l'utilité de l'ursodiol chez les personnes âgées.

Surveillance et épreuves de laboratoire

L'acide lithocholique, l'un des métabolites de l'acide ursodésoxycholique, est hépatotoxique à moins qu'il ne soit complètement détoxifié dans le foie. C'est pourquoi les tests suivants sont importants dans le contexte de la surveillance des patients.

Il faut effectuer des tests de la fonction hépatique (γ -GT, phosphatase alcaline, AST et ALT) et surveiller le taux de bilirubine tous les mois au cours des trois premiers mois de traitement et tous les six mois par la suite. Les taux sériques de ces paramètres diminuent en général rapidement. Une amélioration des taux sériques des paramètres hépatiques (p. ex., AST, ALT) n'est pas toujours liée à une amélioration de l'état de santé. Cependant, il faut interrompre le traitement s'il y a élévation du taux de ces paramètres.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables au médicament

Les effets indésirables observés lors des essais cliniques sont consignés et décrits dans les paragraphes qui suivent. Dans le contexte d'une étude contrôlée par placebo menée auprès de 180 patients atteints de cirrhose biliaire primitive, les effets indésirables (i.e. $\geq 1\%$) comprenaient la leucopénie, les éruptions cutanées, la diarrhée, la hausse de la créatininémie, la hausse de la glycémie et l'ulcère gastro-duodéal. Dans un deuxième essai regroupant 60 patients, la fréquence des effets indésirables apparus en cours de traitement a été plus élevée, les plus fréquents (définis comme se produisant à un taux de $\geq 5\%$) ayant été l'asthénie, la dyspepsie, l'oedème périphérique, l'hypertension, les nausées, les troubles GI, les douleurs thoraciques et le prurit. Dans ce deuxième essai, on a noté 4 effets indésirables graves: 1 cas de diabète sucré, 1 cas de nodule aux seins et 2 cas de maladie fibrokystique du sein. Aucune de ces manifestations n'a été considérée comme étant liée au médicament. L'ursodiol, à sa posologie recommandée, est bien toléré et est dépourvu de manifestations indésirables importantes.

Effets indésirables au médicament déterminés au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne

doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les événements indésirables d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés au médicament et pour l'approximation des taux.

Les réactions indésirables, mentionnées au Tableau 1 ci-dessous, ont été observées lors d'essais cliniques réalisés auprès de 180 patients atteints de cirrhose biliaire primitive (89 randomisés dans le groupe de l'ursodiol, 91 dans le groupe placebo). Les événements indésirables ont été signalés sans égard à l'affectation au médicament à l'essai. Le Tableau 1 présente les réactions indésirables qui se sont produites à une fréquence égale ou supérieure à 1% dans le groupe de l'ursodiol et à une fréquence supérieure à celle relevée dans le groupe placebo. Les cas de diarrhée et de thrombocytopénie observés à 12 mois, ainsi que les cas de nausées/vomissements, fièvre et autres effets toxiques n'ont pas été inclus puisqu'ils se sont produits à une fréquence égale ou inférieure à ceux relevés dans le groupe placebo.

Tableau 1: Effets indésirables observés à raison d'une fréquence de $\geq 1\%$ lors d'un essai clinique auprès de 180 patients

Effet indésirable (par classe d'organe de système MedDRA)		Visite à 12 mois		Visite à 24 mois	
		AUDC ¹ n (%)	Placebo n (%)	AUDC ¹ n (%)	Placebo n (%)
Troubles de la circulation sanguine et du système lymphatique	Leucopénie	-	-	2 (2,63)	-
	Diarrhée	-	-	1 (1,32)	-
Troubles gastro-intestinaux	Ulcère gastro-duodéal	-	-	1 (1,32)	-
	Hausse de la créatininémie	-	-	1 (1,32)	-
Investigations	Hausse de la glycémie	1 (1,18)	-	1 (1,32)	-
	Éruptions cutanées	-	-	2 (2,63)	-
Affections de la peau et du tissu sous-cutané					

¹ AUDC = Acide ursodésoxycholique = Ursodiol

Remarque: Les EI qui se sont produits à raison d'une incidence égale ou supérieure dans le groupe placebo et le groupe AUDC ont été supprimés de ce tableau (ces événements comprennent les cas de diarrhée et de thrombocytopénie observés à 12 mois, ainsi que les cas de nausées/vomissements, fièvre et autres effets toxiques).

Dans une étude randomisée avec permutation menée auprès de 60 patients souffrant de CBP, quatre sujets ont accusé chacun un événement indésirable grave [diabète sucré, nodule aux seins et maladie fibrokystique du sein (2 patients)]. On n'a toutefois pas recensé de décès durant l'étude. Quarante-trois patients (43/71,7%) ont présenté au cours de l'étude au moins un effet indésirable

apparu pendant le traitement (EIAT). Les EIAT les plus fréquents (définis comme se produisant à un taux de $\geq 5\%$) étaient les suivants: asthénie (11,7%); dyspepsie (10%); œdème périphérique (8,3%); hypertension (8,3%); nausées (8,3%); troubles GI (5%); douleur thoracique (5%); et, prurit (5%). Ces neuf EIAT comprenaient: douleur abdominale et asthénie (1 patient); nausées (3 patients); dyspepsie (2 patients); ainsi qu'anorexie et oesophagite (1 patient dans chaque cas). Un patient sous schéma posologique biquotidien (dose totale de 1 000 mg) a abandonné le traitement pour cause de nausées. Dans tous les cas, sauf celui de l'oesophagite, les neuf EIAT ont été observés chez des sujets affectés au schéma posologique biquotidien et recevant une dose totale quotidienne de 1 000 mg ou plus.

Tableau 2: Effets indésirables apparus en cours de traitement (EIAT) à raison d'une fréquence de $\geq 1\%$ et observés lors d'un essai clinique regroupant 60 patients souffrant de CPB

Effet indésirable (par classe d'organe de système MedDRA)		EIAT, n (%)
Troubles de la circulation sanguine et du système lymphatique	Anémie	1 (1,7)
	Lymphadénopathie	2 (3,3)
Troubles cardiaques	Arythmie	2 (3,3)
	Trouble cardiovasculaire	2 (3,3)
Troubles de l'oreille et du labyrinthe	Surdité	1 (1,7)
	Vertiges	1 (1,7)
Troubles oculaires	Cataracte	2 (3,3)
	Trouble oculaire	1 (1,7)
	Trouble de la rétine	1 (1,7)
Troubles gastro-intestinaux	Douleur abdominale	2 (3,3)
	Diarrhée	2 (3,3)
	Dyspepsie	6 (10)
	Dysphagie	1 (1,7)
	Œsophagite	1 (1,7)
	Flatulence	1 (1,7)
	Trouble gastro-intestinal	3 (5,0)
	Nausées	5 (8,3)
	Hypertrophie des glandes salivaires	1 (1,7)
Ulcère gastrique	1 (1,7)	
Troubles généraux et affections au point d'injection	Asthénie	7 (11,7)
	Douleur thoracique	3 (5,0)
	Douleur rétrosternale	1 (1,7)
	Kyste	1 (1,7)
	Œdème	5 (8,3)
	Œdème généralisé	1 (1,7)
	Œdème périphérique	5 (8,3)

Effet indésirable (par classe d'organe de système MedDRA)	EIAT, n (%)	
	Granulome	1 (1,7)
	Ulcère hémorragique	1 (1,7)
	Douleur	1 (1,7)
Troubles hépatobiliaires	Colique biliaire	1 (1,7)
Troubles du système immunitaire	Amylose	1 (1,7)
Infections et infestations	Bronchite	1 (1,7)
	Cystite	1 (1,7)
	Herpès	1 (1,7)
	Infection	1 (1,7)
	Otite moyenne	1 (1,7)
	Pharyngite	1 (1,7)
	Pneumonie	1 (1,7)
	Rhinite	2 (3,3)
	Infection urinaire	1 (1,7)
	Vaginite	1 (1,7)
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Anorexie	1 (1,7)
	Diabète sucré	2 (3,3)
Troubles de l'appareil locomoteur et des tissus conjonctifs	Dorsalgie	1 (1,7)
	Trouble osseux	1 (1,7)
	Fracture osseuse spontanée	1 (1,7)
Néoplasmes bénins, malins et non spécifiés (y compris kystes et polypes)	Néoplasme mammaire	1 (1,7)
	Nodule pulmonaire	1 (1,7)
	Verrues plantaires	1 (1,7)
Troubles du système nerveux	Étourdissements	2 (3,3)
	Céphalées	1 (1,7)
	Migraine	1 (1,7)
	Paresthésie	1 (1,7)
Troubles de l'appareil reproducteur et des seins	Nodule aux seins	1 (1,7)
	Maladie fibrokystique du sein	2 (3,3)
	Ménorragie	1 (1,7)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	Dyspnée	1 (1,7)
	Trouble pulmonaire	1 (1,7)
	Trouble respiratoire	1 (1,7)
	Algie du nez	2 (3,3)
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés	Acné	2 (3,3)
	Fièvre miliaire	1 (1,7)
	Prurit	3 (5,0)
	Psoriasis	1 (1,7)
	Éruptions cutanées	1 (1,7)
	Trouble cutané	2 (3,3)
	Hypertrophie cutanée	1 (1,7)
Troubles vasculaires	Hypertension	5 (8,3)

Effets indésirables plus rares (<1%)

L'analyse des données issues de l'essai mené auprès de 180 patients (Tableau 1) n'a fait état d'aucun cas d'effets indésirables s'étant produit à un taux < 1% à l'exception des effets indésirables qui sont survenus à raison d'une incidence égale ou supérieure dans le groupe de traitement que pour le placebo. Les données sur les EIAT qui se sont produits à raison d'un taux < 1% dans l'essai regroupant 60 patients (Tableau 2) sont indisponibles en raison de la petitesse de l'échantillon.

Anomalies dans les résultats hématologiques et biologiques

Dans l'essai contrôlé par placebo auprès de 180 patients, on a analysé le changement par rapport au début de l'étude dans les paramètres hématologiques et biologiques non hépatiques. Les Tableaux 3 et 4 présentent les différences d'importance statistique relevées par rapport au début de l'étude.

Tableau 3: Paramètres hématologiques: variations par rapport aux valeurs initiales

		Valeurs initiales		Valeurs au terme de l'essai		Variation par rapport aux valeurs initiales	
		AUDC	Placebo	AUDC	Placebo	AUDC (± É.-T.)	Placebo (± É.-T.)
Leucocytes	Moyenne (∓ É.-T.)	5,9 (2,0)	6,2 (4,1)	5,5 (1,6)	5,8 (2,4)	-0,5** (1,4)	-0,5 (4,3)
	n	88	87	83	75		
Plaquettes	Moyenne (∓ É.-T.)	238,5 (92,5)	245,4 (112,4)	211,2 (87,2)	223,9 (94,3)	-29,4** (39,3)	-17,7* (58,0)
	n	86	86	82	74		

* Différence d'importance statistique par rapport à zéro, $p < 0,05$

** Différence d'importance statistique par rapport à zéro, $p < 0,01$

On a noté une diminution significative ($p < 0,01$) de la numération des leucocytes et des plaquettes dans le groupe AUDC par rapport aux valeurs initiales et une diminution significative ($p < 0,05$) des plaquettes dans le groupe placebo. Aucun changement notable n'est ressorti des valeurs de l'hémoglobine.

Tableau 4: Biochimie clinique: variations par rapport aux valeurs initiales

		Valeurs initiales		Valeurs au terme de l'essai		Variation par rapport aux valeurs initiales	
		AUDC	Placebo	AUDC	Placebo	AUDC (∇ É.-T.)	Placebo (∇ É.-T.)
Calcium (mg/dL)	Moyenne (∇ É.-T.)	9,49 ^a (0,40)	9,47 (0,40)	9,39 (0,43)	9,30 (0,51)	-0,12 ^{**a} (0,37)	-0,19 ^{**} (0,37)
	n	89	91	83	76		
Cholestérol (mg/dL)	Moyenne (∇ É.-T.)	287,73 ^a (121,12)	276,03 (105,22)	223,53 (56,80)	261,46 (83,53)	-67,39 ^{**b} (93,31)	-11,32 [*] (47,70)
	n	89	91	83	76		
Créatinine (mg/dL)	Moyenne (∇ É.-T.)	0,86 (0,19)	0,84 (0,21)	0,92 (0,19)	0,92 (0,26)	0,07 ^{**a} (0,18)	0,07 ^{**} (0,23)
	n	89	91	83	76		
Thyroxine totale (µg/dL)	Moyenne (∇ É.-T.)	8,66 ^a (1,63)	8,60 (2,27)	7,96 (1,87)	8,27 (3,25)	-0,69 ^{*a} (1,52)	-0,49 (2,52)
	n	87	90	83	74		
Triglycérides (mg/dL)	Moyenne (∇ É.-T.)	102,82 ^a (49,25)	117,11 (70,57)	114,18 (55,13)	121,52 (57,56)	11,76 ^{**a} (44,38)	3,00 (56,74)
	n	88	89	83	75		

** Différence statistiquement significative par rapport à zéro, $p < 0,01$

* Différence statistiquement significative par rapport à zéro, $p < 0,05$

^a $p = ns$; AUDC contre placebo

^b $p = 0,0001$; AUDC contre placebo

Toutes les valeurs initiales de biochimie clinique non hépatique n'étaient pas statistiquement significatives ($p > 0,05$) entre les groupes AUDC et placebo. Dans le groupe AUDC, on a noté une diminution significative ($p > 0,05$) par rapport aux valeurs initiales du calcium, du cholestérol et de la thyroxine totale, ainsi qu'une augmentation significative ($p > 0,05$) de la créatinine et des triglycérides. Dans le groupe placebo, il s'est produit une diminution significative ($p > 0,05$) du

cholestérol et une augmentation significative ($p>0,05$) du calcium et de la créatinine. Aucune variation significative n'a été notée en regard du sodium, du potassium, du phosphore, des HDL et de l'AMA.

Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit

Les effets indésirables suivants, présentés par classe d'organe/de système (en ordre alphabétique), ont été observés après l'homologation de l'ursodiol. Comme ces effets sont rapportés spontanément par une population indéterminée de patients, il n'est généralement pas possible d'estimer avec précision leur fréquence ou d'établir un lien de causalité avec l'exposition au médicament.

- *Troubles de la circulation sanguine et du système lymphatique* : anémie, éosinophilie, leucopénie, neutropénie, thrombocytopénie
- *Troubles cardiaques* : palpitations
- *Troubles gastro-intestinaux* : gêne abdominale, douleur abdominale, chéilite, constipation, diarrhée, dyspepsie, nausées, vomissements
- *Troubles généraux et affections au point d'injection* : malaise, oedème périphérique, pyrexie
- *Troubles hépatobiliaires* : cirrhose décompensée, insuffisance hépatique, anomalie de la fonction hépatique
- *Troubles du système immunitaire* : oedème de Quincke et oedème de la glotte, hypersensibilité au médicament se manifestant, entre autres, par un oedème facial, urticaire
- *Investigations* : hausse de la glycémie, présence de sang dans l'urine, perte pondérale, gain pondéral
- *Troubles de l'appareil locomoteur et des tissus conjonctifs* : myalgie
- *Troubles du système nerveux* : étourdissements, céphalées
- *Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux* : toux, pneumopathie interstitielle
- *Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés* : alopecie, dermatite exfoliative, érythème, kératose lichénoïde, réaction de photosensibilité, prurit, éruption cutanée

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

Les chélateurs des acides biliaires peuvent entraver les effets de l'ursodiol C par réduction de l'absorption de l'ursodiol. Les antiacides à base d'aluminium adsorbent les acides biliaires *in vitro* et peuvent exercer un effet analogue à celui des chélateurs des acides biliaires et, par conséquent, s'opposer aux effets de l'ursodiol C. Il a été démontré que l'ursodiol est un inducteur du CYP3A, mais on en ignore la pertinence clinique. On peut donc s'attendre à ce que des interactions d'ordre métabolique se produisent avec les composés métabolisés par le cytochrome P4503A.

Interactions médicament-médicament

Tableau 5: Interactions médicament-médicament

	Effet	Commentaire clinique
Chélateurs des acides biliaires (i.e., cholestyramine ou cholestipol)	Réduit l'absorption de l'ursodiol	Peuvent entraver les effets de l'ursodiol
Antiacides à base d'aluminium	Réduisent l'absorption de l'ursodiol Adsorbent les acides biliaires <i>in vitro</i>	Peuvent entraver les effets de l'ursodiol
Substrats du cytochrome P4503A tels la cyclosporine, la nitrendipine et le dapsone	Interactions d'ordre métabolique	Il peut se produire des interactions d'ordre métabolique avec les composés métabolisés par le cytochrome P4503A.

Interactions médicament-aliment

Aucune interaction avec des aliments n'a été établie.

Interactions médicament-herbe médicinale

Aucune interaction avec des produits de phytothérapie n'a été établie.

Interactions médicament-analyse de laboratoire

Les interactions avec les résultats des analyses de laboratoire n'ont pas été établies.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations relatives à la posologie

Surveillance des patients: Il faut effectuer des tests de la fonction hépatique (γ -GT, phosphatase alcaline, AST et ALT) et surveiller le taux de bilirubine tous les mois au cours des trois premiers mois de traitement et tous les six mois par la suite. Les taux sériques de ces paramètres diminuent rapidement, confirmant ainsi l'efficacité du médicament. Cependant, il faut interrompre le traitement s'il y a élévation du taux de ces paramètres.

Dose recommandée

La posologie recommandée pour phl-URSODIOL C (ursodiol) chez l'adulte dans le traitement de la CBP est de 13 mg/kg/jour à 15 mg/kg/jour administrés en deux à quatre doses fractionnées avec de la nourriture.

Dose omise

Si vous oubliez de prendre une dose, prenez-la dès que vous vous apercevez de votre oubli. S'il est bientôt le moment de prendre votre prochaine dose, sautez la dose oubliée et prenez la prochaine dose prévue selon le schéma posologique. Ne prenez pas une double dose du médicament.

SURDOSAGE

Aucun cas de surdosage accidentel ou intentionnel avec l'ursodiol n'a été signalé. La manifestation la plus sévère du surdosage serait vraisemblablement une diarrhée, auquel il faudrait administrer un traitement symptomatique.

Les symptômes de toxicité aiguë observés lors des études sur des animaux étaient les suivants: salivation et vomissements chez le chien ; ataxie, dyspnée, ptose, convulsions terminales et coma chez le hamster.

Pour la prise en charge d'un surdosage médicamenteux présumé, contactez le centre antipoison de votre région immédiatement

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

Extrait du cholestérol, l'ursodiol est un acide biliaire hydrophile naturel dérivé du cholestérol que l'on retrouve en petite quantité dans les acides biliaires chez l'humain, soit l'ensemble des acides de l'organisme. L'administration orale d'ursodiol permet, proportionnellement à la dose, d'augmenter cette fraction pour devenir le principal acide biliaire, remplaçant/déplaçant ainsi les concentrations toxiques des acides biliaires hydrophobes qui tendent à s'accumuler dans les maladies hépatiques cholestatiques.

Les nombreux mécanismes d'action qui interviennent aux niveaux cellulaire et moléculaire, en plus du remplacement et du déplacement des acides biliaires comprennent les suivants: une cytoprotection des cellules épithéliales lésées au niveau des voies biliaires (cholangiocytes) contre les effets toxiques des acides biliaires; une inhibition de l'apoptose des hépatocytes; des effets immunomodulateurs par l'intermédiaire d'un certain nombre de mécanismes dont une expression décroissante des protéines de classe I du système d'histocompatibilité complexe majeur (MHC); et, une stimulation de la sécrétion biliaires par les hépatocytes et les cholangiocytes.

L'effet hypocholestérolémiant observé à la suite de l'administration de l'ursodiol chez les patients atteints de cirrhose biliaire primitive peut être lié soit à l'amélioration de la cholestase, soit à des modifications du métabolisme du cholestérol, ou aux deux. La modification de la composition en

acides biliaires endogènes induite par l'ursodiol pourrait être le dénominateur commun de ces deux mécanismes.

Pharmacodynamie

Lors de l'administration chronique, l'ursodiol devient un acide biliaire majeur tant dans la bile que dans le plasma. À raison d'une dose de 13 à 15 mg/kg/jour, l'ursodiol représente de 30 à 50% des acides biliaires présents dans la bile et le plasma.

Pharmacocinétique

Absorption: L'ursodiol (AUDC) est présent normalement en petite quantité (environ 5%) dans les acides biliaires chez l'humain. Après une administration par voie orale, l'ursodiol est absorbé en grande partie par diffusion passive et son absorption est incomplète.

Distribution: Chez les sujets sains, au moins 70% de l'ursodiol (non conjugué) est lié aux protéines plasmatiques. On ne dispose d'aucune donnée sur la liaison aux protéines plasmatiques de l'ursodiol conjugué chez des sujets en bonne santé ou dans les cas de cirrhose biliaire primitive (CBP). Cependant, étant donné que l'efficacité de l'ursodiol est proportionnelle à sa concentration dans la bile plutôt que dans le plasma, les concentrations sériques ne sont pas indicatrices de la biodisponibilité du médicament dans des contextes cliniques. Son volume de distribution n'a pas encore été établi, mais on estime qu'il est minime puisque la distribution du médicament se fait essentiellement dans la bile et l'intestin grêle. Dans la bile, la concentration de l'UDCA atteint son maximum en 1 à 3 heures.

Métabolisme: Une fois absorbé, l'ursodiol subit une extraction hépatique dans une proportion d'environ 70% en l'absence de toute affection hépatique. Cela donne donc lieu à de faibles concentrations sanguines dans la grande circulation. Plus une hépatite est sévère, moins l'extraction hépatique est importante. Dans le foie, l'ursodiol est conjugué avec la glycine ou la taurine, puis est excrété dans la bile. Ces conjugués de l'ursodiol sont absorbés dans l'intestin grêle par des mécanismes passifs et actifs. Ces conjugués peuvent également subir une déconjugaison dans l'iléon par l'intermédiaire d'enzymes intestinales, entraînant la formation d'ursodiol libre qui peut être réabsorbé et reconjugué dans le foie. L'ursodiol non absorbé passe dans le côlon où il est essentiellement 7-déhydroxylaté en acide lithocholique. Une partie de l'ursodiol est épimérisé en chénodiol (CDCA) par le biais d'un intermédiaire 7-oxo. Le chénodiol subit également une 7-déhydroxylation qui le transforme en acide lithocholique. Peu solubles, ces métabolites sont excrétés dans les selles. Une petite fraction de l'acide lithocholique est réabsorbée et conjuguée dans le foie avec de la glycine ou de la taurine et est sulfatée à la 3^e position. Les conjugués d'acide lithocholique sulfaté qui s'ensuivent sont excrétés dans la bile puis éliminés dans les selles.

Au cours de l'administration chronique à des animaux, l'acide lithocholique provoque des lésions hépatocholestatiques susceptibles d'entraîner la mort par suite d'une insuffisance hépatique chez certaines espèces incapables de former des conjugués sulfatés. L'ursodiol subit la 7-

déhydroxylation plus lentement que le chénodiol. À raison de doses équimolaires d'ursodiol et de chénodiol, les concentrations à l'état d'équilibre de l'acide lithocholique dans les acides biliaires sont moins élevées lors de l'administration d'ursodiol que de chénodiol. L'être humain et le chimpanzé sont des espèces capables de sulfater l'acide lithocholique. Bien que des lésions hépatiques n'aient pas été reliées au traitement par l'ursodiol, une aptitude réduite à sulfater peut exister chez certains individus. Toutefois, une telle déficience n'a pas encore été nettement démontrée et est en toute probabilité extrêmement rare, compte tenu de l'expérience clinique que l'on a de l'ursodiol depuis des années sur des milliers de patients.

Élimination: L'élimination de l'ursodiol a lieu principalement dans les selles. Il est vrai que l'excrétion urinaire augmente durant le traitement, mais elle demeure inférieure à 1%, sauf dans les cas d'hépatites cholestatiques sévères.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Les comprimés phl-URSODIOL C doivent être conservés entre 15°C et 30°C dans un récipient fermé.

INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Il n'existe aucune instruction particulière de manipulation du produit.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Présentation

Comprimé à 250 mg

phl-URSODIOL C est disponible sous forme de comprimé blanc, elliptique, biconvexe, pelliculé et portant l'inscription A250" sur un côté et le logo AP@ sur l'autre, dans la teneur de 250 mg. Disponible en flacons de 100 et 500 comprimés.

Comprimé à 500 mg

phl-URSODIOL C est disponible sous forme de comprimé blanc, elliptique, biconvexe, pelliculé et portant l'inscription A500" sur un côté et le logo AP@ sur l'autre, dans la teneur de 500 mg. Disponible en flacons de 100 comprimés.

Composition

Les comprimés phl-URSODIOL C contiennent les ingrédients non médicinaux suivant: cellulose microcristalline, glycolate d'amidon sodique, hydroxypropylméthylcellulose, laurylsulfate de sodium, polyéthylèneglycol, povidone, stéarate de magnésium.

PARTIE II: RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

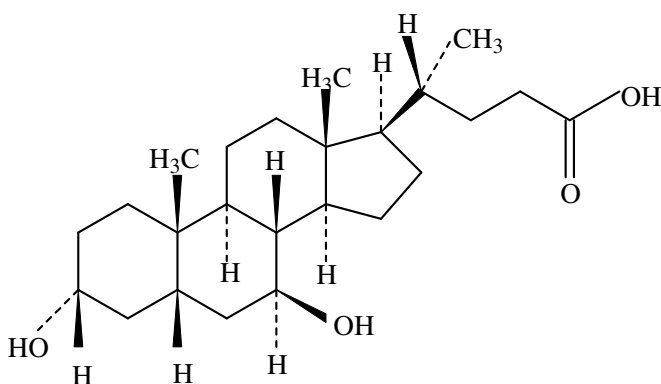
Nom propre: Ursodiol

Nom chimique: Acide 3 α ,7 β -dihydroxy-5 β -cholan-24-oïque

Formule moléculaire: C₂₄H₄₀O₄

Masse moléculaire : 392,6 g/mol

Formule développée:



Propriétés physicochimiques:

Description: L'ursodiol est un acide biliaire présent à l'état naturel chez l'homme. L'ursodiol est une poudre cristalline blanche au goût amer.

Solubilité: Pratiquement insoluble dans l'eau, l'ursodiol est très soluble dans l'alcool et l'acide acétique glacial, peu soluble dans le chloroforme et très peu soluble dans l'éther.

Point de fusion: 200°C - 205°C

pKa: 6,0

pH: Alcalin

ESSAIS CLINIQUES

Études comparatives de biodisponibilité

Une étude comparative de biodisponibilité à dose unique croisée a été effectuée avec les comprimés phl-URSODIOL C 2 x 250 mg, contre le produit de référence d'Axcan Pharma inc., les comprimés URSO 2 x 250 mg, administrés à 2 comprimés X 250 mg à des sujets sains sous conditions de jeûne. Les données de biodisponibilité ont été mesurées et les résultats sont résumés dans le tableau suivant:

<p>SOMMAIRE DES DONNÉES COMPARATIVES DE BIODISPONIBILITÉ Ursodiol (2 X 250 mg) De données d'ursodiol mesurées (corrigé pour les valeurs initiales) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)</p>

Paramètre	Test phl-URSODIOL C	Référence URSO ^{7H}	Rapport des moyennes géométriques %	Intervalle de confiance 90%	
				Inférieure	Supérieure
ASC _T (ng.h/mL)	13073,3 13662,1 (31,9)	13552,5 14934,3 (51,7)	96,46	83,3	111,71
ASC _I (ng.h/mL)	14061,8 15036,8 (34,2)	12871,9 14120,3 (37,0)	109,24	94,2	126,69
C _{MAX} (ng/mL)	3299,5 3393,3 (25,3)	3440,2 3597,5 (29,1)	95,91	83,53	110,12
T _{MAX} * (h)	2,00 (66,2)	2,50 (98,6)	---	---	---
T ₂ * (h)	7,18 (45,1)	7,96 (52,0)	---	---	---

* Représenté sous forme de moyenne arithmétique (CV%).seulement

^H URSO⁷ est manufacturé par Axcan Pharma inc, et a été acheté au Canada.

Aspect démographique et organisation des essais:

Tableau 6: Résumé des données démographiques des patients ayant participé aux essais cliniques sur la cirrhose biliaire primitive (CBP)

Étude	Organisation de l'essai	Posologie de l'ADCA ¹ , voie d'administration et durée	Sujet de l'étude (n=nombre)	Âge moyen (éventail) (années)	Sexe
Étude américaine	multicentrique, randomisée, à double insu et contrôlé par placebo	13 à 15 mg/kg/jour administrés en 4 doses fractionnées (n=89), ou placebo (n=91), 2 ans	180 patients atteints de CPB	AUDC: 53,6 (± 9,5) placebo: 51,5 (± 9,3)	AUDC: 7 H/89 F placebo: 12 H/91 F
Étude canadienne	randomisée, à double insu et contrôlée par placebo	14 mg/kg/jour (n=111), ou placebo (n=111), 2 ans	222 patients atteint de CPB	AUDC: 57,3 placebo: 55, 4	AUDC: 10 H/111 F placebo: 6 H/111 F
Étude multinationale	multicentrique, multinationale (France-Canada), à double insu et contrôlée par placebo	13 à 15 mg/kg/jour (n=72), ou placebo (n=73), 2 ans	145 patients dont la cirrhose biliaire a été confirmée en histologie	AUDC: 55 (± 1) placebo: 57 (±1)	AUDC: 4 H/72 F placebo: 8 H/73 F

¹ AUDC = Acide ursodéoxycholique = Ursodiol = URSO®

Étude américaine: Une étude multicentrique, randomisée à double insu et contrôlée contre placebo, a été menée afin d'évaluer l'efficacité de l'acide ursodésoxycholique, à raison de 13 à 15 mg/kg/jour administrés en 4 doses fractionnées chez 180 sujets atteints de CBP. À la fin de la phase à double insu, les patients sont tous entrés dans une phase, en ouvert, de prolongation du traitement actif.

L'échec du traitement, principal paramètre d'efficacité mesuré dans le cadre de cette étude, a été défini en ces termes: décès du sujet, besoin d'une transplantation hépatique, progression histologique de deux stades ou évolution en cirrhose, développement de varices, d'ascites ou d'encéphalopathie, aggravation marquée de la fatigue ou du prurit, incapacité de tolérer le médicament, doublement du taux sérique de bilirubine et abandon volontaire. Au bout de deux années de traitement en double insu, la fréquence des échecs thérapeutiques était significativement réduite dans le groupe ursodiol (n=89), comparativement au groupe placebo

(n=91). Le délai écoulé avant la survenue de l'échec thérapeutique a également été significativement retardé dans le groupe ursodiol et ce, sans égard au stade d'évolution histologique ou aux concentrations initiales de bilirubine ($> 1,8$ ou $\leq 1,8$ mg/dL).

Lorsque la définition d'échec thérapeutique excluait le doublement du taux de bilirubine sérique et les abandons volontaires, le délai écoulé avant la survenue de l'échec thérapeutique était significativement retardé dans le groupe ursodiol. Par rapport au placebo, le traitement par ursodiol a donné lieu à une amélioration significative des paramètres de biochimie hépatique sérique suivants par rapport aux valeurs de référence: bilirubine totale, ASAT (SGOT), phosphatase alcaline et IgM.

Étude canadienne: Dans une deuxième étude à double insu menée au Canada sur une période de deux ans, 222 patients atteints de CBP ont reçu au hasard soit l'ursodiol à raison de 14 mg/kg/jour (n=111), soit un placebo (n=111). Au bout de deux ans, on a observé une différence statistiquement significative entre les deux traitements en faveur de l'ursodiol pour ce qui est des paramètres suivants: diminution de la proportion de patients présentant une élévation supérieure à 50% des taux sériques de bilirubine; diminution du pourcentage médian de la bilirubine, des transaminases et de la phosphatase alcaline; fréquence des échecs thérapeutiques et délai avant la survenue de tout échec thérapeutique. La définition de l'échec thérapeutique comprenait: l'abandon de l'étude pour une raison quelconque, un taux sérique total de bilirubine supérieur ou égal à 1,5 mg/dL ou augmentation à un taux égal ou supérieur à deux fois le taux de référence; et développement d'ascites ou d'encéphalopathie.

L'évaluation des patients au bout de 4 années ou d'une période plus longue s'est avérée inadéquate en raison du taux d'abandons élevé et du petit nombre de patients. Par conséquent, ce qui suit n'a pas été évalué: décès de sujets; besoin d'une transplantation hépatique; progression histologique de deux stades ou évolution en cirrhose; développement de varices, d'ascites ou d'encéphalopathie; aggravation marquée de la fatigue ou du prurit; incapacité de tolérer le médicament; doublement du taux sérique de bilirubine; et abandon volontaire.

Étude multinationale: Une étude multicentrique et multinationale (franco-canadienne) de deux ans en double insu a été menée pour comparer l'efficacité de l'ursodiol contre placebo dans la cirrhose biliaire primitive. Les patients dont la cirrhose biliaire avait été confirmée en histologie ont été répartis au hasard pour recevoir soit l'ursodiol (13 à 15 mg/kg/jour) (n=72), soit un placebo (n=73). L'échec du traitement était défini comme le doublement des niveaux de bilirubine ($> 70 \mu\text{mol/L}$) ou la survenue de complications graves (ascites ou saignements variqueux) ou d'un événement indésirable.

Les résultats ont démontré l'échec du traitement chez six patients dans le groupe ursodiol, par rapport à 13 dans le groupe placebo ($p<0,01$). Dans chaque groupe, un seul patient s'est retiré de l'étude en raison d'effets indésirables mineurs. Après deux ans de traitement, la proportion des patients ayant une forme cliniquement patente de la maladie n'a diminué que dans le groupe ursodiol ($p<0,02$). Les patients traités avec l'ursodiol présentaient des améliorations significatives

des taux sériques de bilirubine, de phosphatase alcaline, d'alanineaminotransférase, d'aspartate-aminotransférase, de γ -glutamyltransférase, de cholestérol et d'IgM (tous $p < 0,01$), du titre des anticorps antimitochondries ($p < 0,01$) et du score de risques de Mayo ($p < 0,001$). Dans une analyse de suivi de 95 spécimens de biopsie du foie, seul le groupe recevant l'ursodiol a présenté une amélioration significative du score histologique moyen ($p < 0,002$) et de tous les caractères histologiques caractéristiques, sauf la fibrose.

À la fin de cette étude, tous les patients ont reçu de l'ursodiol (13 à 15 mg/kg/jour) et ont fait l'objet d'un suivi pendant deux ans de plus, selon les mêmes critères.

Après quatre ans, le taux d'échec global du traitement était de 12% dans le groupe ursodiol et de 26% dans le groupe placebo original ($p < 0,001$). Deux patients du groupe ursodiol ont subi une greffe du foie, par rapport aux 12 dans le groupe placebo original ($p < 0,001$). Le taux de survie était semblable dans les deux groupes: 5 décès (de causes diverses) se sont produits dans le groupe ursodiol et 7 dans le groupe placebo original.

Analyse combinée: Les données brutes obtenues lors des trois études précédentes ont été combinées afin d'évaluer, au bout de quatre ans, l'amplitude de l'effet du traitement à l'ursodiol sur la survie sans greffe, définie comme étant le délai écoulé jusqu'à la greffe ou au décès sans greffe.

Dans ces études, tous les patients souffraient de cirrhose biliaire primitive confirmée par examen histologique et présentaient un résultat positif quant aux anticorps antimitochondries. Les patients ont été répartis au hasard pour recevoir l'ursodiol (13 à 15 mg/kg/jour) ou un placebo identique. Dans une étude, la randomisation en insu s'est poursuivie pendant quatre ans. Deux essais ouverts ont permis à tous les patients de prendre de l'ursodiol après deux ans. La survie sans greffe du foie a été comparée entre les groupes ursodiol et placebo en analysant des tables types de survie. On avait effectué les analyses en fonction des « intentions de traitement ». La réduction du risque a été calculée afin de définir l'amplitude des avantages tirés du traitement avec l'ursodiol.

En tout, 548 patients ont été randomisés dans ces études: 273 ont reçu l'ursodiol et 275, le placebo. Les caractéristiques de référence étaient comparables entre les deux groupes au moment de leur entrée à l'étude. La durée moyenne du suivi a été de quatre ans pour le groupe ursodiol et de 3,8 ans pour le groupe placebo original. En moyenne, les patients du groupe placebo qui ont reçu l'ursodiol ont été suivis pendant un an. Quarante-sept patients dans le groupe ursodiol et 68 patients dans le groupe placebo n'ont pas survécu ou ont eu besoin d'une greffe du foie. La survie sans greffe a été prolongée chez les patients randomisés dès le début de l'étude pour recevoir l'ursodiol, par rapport aux patients du groupe placebo (moyenne de 3,66 contre 3,45 ans, $p = 0,014$). Dans le groupe ursodiol, le risque de décès ou de greffe était réduit de 32% ($\pm 11\%$) par rapport au risque observé dans le groupe placebo original.

Acide ursodésoxycholique à une forte dose non approuvée comme traitement de la cholangite sclérosante primitive (CSP) : Au cours d'un essai clinique récent (Lindor *et al.*, 2009), 150

patients adultes atteints de CSP ont été inscrits à un essai randomisé contrôlé de longue durée à double insu visant à comparer une forte dose d'acide ursodésoxycholique (de 28 à 30 mg/kg/jour – de 1,5 à 2,0 fois la dose recommandée) à un placebo. Une biopsie du foie et une cholangiographie ont été effectuées avant la randomisation et après 5 ans. Les paramètres d'évaluation principaux ont été l'apparition d'une cirrhose, de varices ou d'un cholangiocarcinome, une transplantation hépatique ou la mort. L'étude a été arrêtée après 6 ans pour cause d'inutilité. Durant le traitement, les taux d'aspartate aminotransférase et de phosphatase alcaline ont été réduits de façon plus marquée dans le groupe acide ursodésoxycholique que dans le groupe placebo ($p < 0,01$), mais les améliorations notées aux tests de la fonction hépatique n'ont pas été associées à une baisse du nombre de manifestations des paramètres d'évaluation. À la fin de l'étude, l'une des manifestations cliniques définies dans les paramètres d'évaluation était survenue chez 30 patients du groupe acide ursodésoxycholique (39 %) et chez 19 patients du groupe placebo (26 %). Le risque de mort et de transplantation a été 2,1 fois plus grand dans le groupe acide ursodésoxycholique que dans le groupe placebo ($p = 0,038$). La fréquence d'effets indésirables graves a été plus élevée dans le groupe acide ursodésoxycholique que dans le groupe placebo (63 % contre 37 % [$p < 0,01$]). Un traitement de longue durée par une forte dose d'acide ursodésoxycholique a amélioré les taux des paramètres sériques aux tests de la fonction hépatique chez des patients atteints de CSP, mais n'a pas prolongé la survie et a été associé à des fréquences accrues d'effets indésirables graves.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Chez le rat, le lapin, le hamster et le chien, l'administration d'ursodiol a entraîné des modifications de la composition de la bile. L'écoulement biliaire et la sécrétion d'acide biliaire totale ont augmenté. Dans le foie, l'ursodiol a fait diminuer l'activité de la HMG-CoA réductase et du cholestérol 7-hydroxylase. La synthèse des triglycérides, des phospholipides et du cholestérol a diminué.

Des études ont mis en évidence l'activité qu'exerce l'ursodiol sur les cellules hépatiques et le rôle que le médicament joue dans le mécanisme de formation de la bile, qui dépend de l'acide biliaire. Son activité cholérétique découle de son activité osmotique, ainsi que de son effet stimulant sur le transport organique d'ions (probablement l' HCO_3).

Des études *in vitro* ont démontré que l'acide tauroursodésoxycholique (i.e. dans le foie, l'ursodiol est conjugué avec la taurine ou la glycine) diminuait la captation de cholestérol dans les membranes jéjunales chez le rat en raison d'un mécanisme inconnu. Lors de la perfusion d'ursodiol dans le foie de rats ou de babouins, le flux biliaire est resté le même ou a augmenté, le débit de l'acide biliaire et des phospholipides a augmenté, tandis que l'activité spécifique du cholestérol a diminué. L'acide tauroursodésoxycholique n'a provoqué qu'un léger débit de la concentration enzymatique de la membrane plasmique (5-nucléotidase et phosphatase alcaline) qui pourrait correspondre à une différence caractéristique entre les effets du chénodiol et de l'ursodiol sur le système hépatobiliaire.

L'ursodiol n'a produit qu'un effet minime ou aucun effet sur l'excrétion d'eau et de sodium dans le tractus gastro-intestinal du rat et du lapin. Il a provoqué moins de lésions que le chénodiol au niveau de la muqueuse du tractus gastro-intestinal. Ces observations correspondent bien aux constatations cliniques qui montrent que la diarrhée est peu fréquente avec l'ursodiol.

L'ursodiol a fait diminuer les taux de glycémie chez la souris et augmenter le volume des sécrétions pancréatiques chez le lapin, ce qui laisse supposer que l'ursodiol exerce un effet stimulant sur le pancréas.

À des doses thérapeutiques, l'ursodiol découple le rapport normal entre les sécrétions de cholestérol, de phospholipides et d'acides biliaires. L'ursodiol inhibe l'absorption du cholestérol dans l'intestin et réduit ainsi le débit de cholestérol dans la bile. Il réduit davantage la sécrétion de cholestérol dans la bile. Ces actions contribuent à la désaturation du cholestérol.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

Selon les résultats de diverses études, l'administration d'ursodiol par voie orale, sous-cutanée, intrapéritonéale et intraveineuse chez la souris, le rat, le hamster et le chien, à raison de doses uniques de 1,21 à 10 g/kg sur une période d'observation de sept jours, n'a pas provoqué de décès chez aucune des espèces étudiées. Pour la souris et le chien, la DL₅₀ était de > 10 g/kg, tandis qu'elle était de > 5 g/kg chez le rat. Les hamsters, en raison d'une DL₅₀ de > 3,16 g/kg, se sont avérés plus sensibles au médicament que les rats et les chiens.

Aucune différence significative n'a été observée entre les sexes. Les signes de toxicité observés comprenaient: une inhibition de la motilité, des effets toxiques sur le SNC tels qu'ataxie et sédation ainsi que des perturbations du tractus gastro-intestinal telles que vomissements, salivation, diminution du poids corporel et de l'appétit.

Toxicité subaiguë

Deux études toxicologiques de courte durée ont été menées chez le rat. L'ursodiol a été administré par voie orale à raison d'une dose quotidienne de 0,5 à 4,0 g/kg/jour pendant cinq semaines ou par voie intrapéritonéale à raison de doses de 0,0625 à 0,5 g/kg par jour administrées pendant cinq semaines.

On n'a pas observé de décès dans l'étude où l'ursodiol était administré par voie orale, tandis qu'un rat et une rate sont morts dans le groupe qui recevait 0,25 g/kg et six mâles et quatre femelles sont morts dans le groupe qui recevait 0,5 g/kg dans l'étude où l'ursodiol était administré par la voie intrapéritonéale. La découverte la plus marquante lors de la nécropsie fut la dilatation et l'adhérence des organes intrapéritonéaux. À mesure que ces effets devenaient plus graves, il est

apparu de la rétention d'ascites et des abcès rénaux. On a conclu que 0,0625 g/kg était une dose sécuritaire et que 0,125 g/kg se rapprochait de la dose maximale pouvant être tolérée.

L'ursodiol administré par voie orale n'a pas causé de symptômes cliniques ni de modification des paramètres biologiques chez le rat.

Toxicité chronique

Quatre études à long terme ont été menées sur la toxicité du médicament chez le rat et le singe. Les résultats de ces études sont résumés ci-dessous.

Étude chez le rat: Dans une étude, l'ursodiol a été administré par voie orale à des rats Sprague-Dawley pendant 26 semaines. La posologie variait entre 0,1 et 2,5 g/kg/jour et plusieurs observations ont été effectuées quotidiennement.

Il ne s'est produit aucun décès pendant la période expérimentale. Les doses plus faibles (0,1 et 0,5 g/kg) étaient bien tolérées. Cependant, une dose de 2,5 g/kg d'ursodiol a entraîné une importante réduction du gain pondéral et de la consommation de nourriture. Aucun changement significatif n'a été observé lors des analyses de laboratoire et des observations cliniques.

Dans la deuxième étude, des rats Wistar mâles ont reçu entre 0,5 et 4,0 g/kg d'ursodiol par voie orale pendant 26 semaines consécutives durant lesquelles diverses observations ont été faites.

Les résultats ont indiqué une diminution du gain pondéral et une augmentation de l'apport hydrique dans le groupe qui recevait la dose de 4,0 g/kg. Huit rats (dont quatre à la dose élevée) sont morts durant l'expérience. On a attribué leur décès à des modifications pathologiques dans les poumons et les intestins. Les analyses de laboratoire n'ont révélé aucun changement anormal qui pouvait être le fait de l'administration du médicament.

Étude chez le singe: Une étude de 26 semaines a été menée chez des singes Rhésus. On a administré l'ursodiol à des doses de 0,04 et de 0,10 g/kg/jour par voie orale.

Il ne s'est produit aucun décès pendant la période de traitement. Il n'y avait pas d'anomalies dans les paramètres biologiques.

Dans le cadre d'une étude de 52 semaines, l'ursodiol a été administré à une dose de 0,05 à 0,9 g/kg à des singes Rhésus. On a observé les animaux quotidiennement afin de déceler divers signes et symptômes cliniques. On les a pesés quotidiennement et on a fait des prélèvements et des analyses de sang et d'urine aux trois mois. Au bout de 52 semaines, les animaux ont été sacrifiés et une nécropsie a été pratiquée.

Trois animaux qui faisaient partie du groupe 0,90 g/kg, deux du groupe 0,30 g/kg et un du groupe 0,10 g/kg sont morts durant l'étude. On a considéré que ces morts étaient reliées à l'ursodiol. Des indices d'une hépatotoxicité (infiltration de petites cellules arrondies, dégénérescence vacuolaire,

nécrose des cellules hépatiques, phagocytose et abcès hépatique) ainsi qu'un épaissement de la paroi alvéolaire des poumons ont été observés chez les animaux morts de tous les groupes. On a observé une nécrose de la paroi gastrique chez les animaux morts du groupe de 0,90 g/kg. Une régression du gain pondéral a été constatée chez les groupes de 0,30 et de 0,90 g/kg. On a observé des épisodes de diarrhée dans tous les groupes, y compris le groupe témoin. On n'a pas remarqué de changements notables lors des examens hématologiques, urinaires et électrographiques, ni au niveau de la tension artérielle et de l'examen du fond de l'oeil. Cependant, les concentrations sériques de SGPT, de SGOT et d'ALP ont augmenté de façon significative.

À la lumière des constatations énumérées ci-dessus, il a été conclu que l'administration d'ursodiol à raison de doses quotidiennes supérieures à 0,10 g/kg provoquait une hépatotoxicité chez les singes Rhésus.

Carcinogénicité

Au cours de deux études de 24 mois portant sur le pouvoir carcinogène du médicament par voie orale chez la souris, des doses d'ursodiol allant jusqu'à 1 000 mg/kg/jour (3 000 mg/m²/jour) ne se sont pas révélées tumorigènes. Sur la base de la surface corporelle, pour une personne de 50 kg de taille moyenne (1,46 m² de surface corporelle), une telle dose représente 5,4 fois la dose clinique maximum recommandée de 15 mg/kg/jour (555 mg/m²/jour).

Dans une étude de deux ans sur le pouvoir carcinogène du médicament par voie orale chez 344 rats Fisher, des doses d'ursodiol allant jusqu'à 300 mg/kg/jour (1 800 mg/m²/jour, soit 3,2 fois la dose maximum recommandée chez l'humain selon la surface corporelle) ne se sont pas révélées tumorigènes.

Dans une étude portant sur le pouvoir carcinogène du médicament administré par voie orale, menée sur des rats Sprague-Dawley durant toute la durée de leur vie (126 à 138 semaines), les animaux ont reçu des doses de 33 à 300 mg/kg/jour, soit de 0,4 à 3,2 fois la dose maximum recommandée chez l'homme si l'on se base sur la surface corporelle. L'ursodiol a entraîné une augmentation significative ($p < 0,5$; méthode exacte de Fisher) de la fréquence des phéochromocytomes du tissu médullosurrénal chez les femelles du groupe recevant la plus forte dose.

Lors d'études de 103 semaines portant sur la carcinogénicité de l'acide lithocholique, un métabolite de l'ursodiol administré par voie orale, des doses allant jusqu'à 250 mg/kg/jour chez la souris et jusqu'à 500 mg/kg/jour chez le rat n'ont provoqué aucune tumeur. Dans une étude de 78 semaines sur des rats, l'instillation intrarectale d'acide lithocholique (1 mg/kg/jour) pendant 13 mois n'a pas provoqué de tumeur colorectale. Un effet promoteur de tumeur a été observé lorsqu'il était administré après une dose intrarectale unique d'un cancérogène connu, la Nméthyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine. Par contre, dans une étude de 32 semaines sur des rats, l'ursodiol administré à raison d'une dose quotidienne de 240 mg/kg (1 440 mg/m², soit 2,6 fois la dose maximum recommandée chez l'homme si l'on se base sur la surface corporelle) a supprimé l'effet cancérogène d'un autre carcinogène connu, l'azoxyméthane, au niveau du côlon.

Mutagénicité

L'ursodiol ne s'est pas révélé génotoxique lors du test de Ames, de l'analyse des mutations du lymphome (L5178Y, TK^{+/−}) de la souris, du test des échanges de chromatides soeurs de lymphocytes humains, du test d'aberration chromosomique de spermatogonie chez la souris, de l'épreuve du micronoyau de hamster chinois et du test d'aberration chromosomique de cellules médullaires du hamster chinois.

Reproduction et tératologie

L'ursodiol n'a pas démontré d'effet tératogène chez la souris, la rate et la lapine à des doses orales allant respectivement jusqu'à 1,5, 4,0 et 0,3 g/kg, ni chez la souris et la rate à des doses intrapéritonéales allant jusqu'à 0,2 g/kg. En outre, l'ursodiol n'a pas eu d'effet sur l'accouplement et la fertilité, sauf dans une étude où ces paramètres étaient légèrement réduits chez les rates qui recevaient 2,0 g/kg. La capacité de reproduction n'a pas été altérée par l'administration d'ursodiol chez ces animaux.

L'administration par voie orale de 1,5 g/kg chez la souris et de 2,0 g/kg chez la rate a donné lieu à une diminution du gain pondéral chez les mères ainsi qu'à une diminution du poids moyen des foetus vivants. De plus, le nombre des sites de résorption a augmenté chez les rates qui recevaient la dose de 2,0 g/kg. Les lapines se sont avérées beaucoup plus sensibles aux effets toxiques de l'ursodiol que les souris et les rates. L'administration de doses de 0,1 g/kg et plus a entraîné une diminution de la consommation de nourriture, du poids corporel et de l'activité motrice de la mère, ainsi qu'une augmentation des sites de résorption et des décès par absorption.

L'administration intrapéritonéale de 0,2 g/kg d'ursodiol chez la souris et la rate a provoqué une diminution du gain pondéral maternel, une insuffisance du poids foetal et une augmentation des sites de résorption.

RÉFÉRENCES

1. Dubner H, Fromm H. Ursodeoxycholic acid treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy: observations on efficacy and safety. *Gastroenterology* 1993; 104(2):660-661.
2. Mazzella G, Rizzo N, Azzaroli F, Simoni P, Bovicelli L, Miracolo A, Simonazzi G, Colecchia A, Nigro G, Mwangemi C, Festi D, Roda E. Ursodeoxycholic acid administration in patients with cholestasis of pregnancy: effects on primary bile acids in babies and mothers. *Hepatology* 2001; 33(3):504-508.
3. Roberts IM. Hyperlipidemic gestational pancreatitis. *Gastroenterology* 1993; 104(5): 1560-1562.
4. Poupon R. Primary biliary cirrhosis: immunological aggression and liver injury from bile acids. *HRLR* 1992; 9: XI-XIV.
5. Lindor KD, Dickson ER, Baldus WP, Jorgensen RA, Ludwig J, Murtaugh PA, Harrison JM, Wiesner RH, Anderson ML, Lange SM, Lesage G, Rossi SS, Hofmann AF. Ursodeoxycholic acid in the treatment of primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology* 1994; 106(5):1284-1290.
6. Clinical Study Report: A cross-over trial evaluating single- and multiple- daily dosage schedules of ursodeoxycholic acid in the treatment of primary biliary cirrhosis. Data on file. Axcan Pharma Inc.
7. Hempfling W, Dilger K, Beuers U. Systemic review: ursodeoxycholic acid-adverse effects and drug interactions. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003; 18(10): 963-972.
8. Angulo P, Dickson ER, Therneau TM, Jorgensen RA, Smith C, DeSotel CK, Lange SM, Anderson ML, Mahoney DW, Lindor KD. Comparison of three doses of ursodeoxycholic acid in the treatment of primary biliary cirrhosis: a randomized trial. *Hepatology* 1999; 30:830-835.
9. Angulo P, Lindor KD. Management of primary biliary cirrhosis and autoimmune cholangitis. *Clin Liver Dis* 1998; 2(2):333-351.
10. Fedorowski T, Salen G, Colallilo A, Tint GS, Mosbach EH, Hall JC. Metabolism of ursodeoxycholic acid in man. *Gastroenterology* 1977; 73(5):1131-1137.
11. Poupon RE, Balkau B, Eschwège E, Poupon R. A multicenter, controlled trial of ursodiol for the treatment of primary biliary cirrhosis. *N Engl J Med* 1991; 324:1548-1554.
12. Poupon R, Calmus Y, Poupon RE. Ursodeoxycholic acid for primary biliary cirrhosis: effects and mechanisms of action. *Cellular and Molecular Aspects of Cirrhosis.* 1992; 216: 345-349.

13. Podda M, Ghezzi C, Battezzati PM, Bertolini E, Crosignani A, Petroni ML, Zuin M. Ursodeoxycholic acid for chronic liver diseases. *J Clin Gastroenterol* 1988; 10(Suppl 2):S25-S31.
14. Angulo P. Use of ursodeoxycholic acid in patients with liver disease. *Curr Gastroenterol Rep* 2002; 4:37-44.
15. Trauner M, Graziadei IW. Review article: mechanisms of action and therapeutic applications of ursodeoxycholic acid in chronic liver disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 1999; 13:979-995.
16. Kumar D, Tandon RK. Use of ursodeoxycholic acid in liver diseases. *J Gastroenterol and Hepatol* 2001; 16:3-14.
17. Kowdley KV. Ursodeoxycholic acid thereapy in hepatobiliary disease. *Am J Med* 2000; 108:481-486.
18. Paumgartner G, Beuers U. Mechanisms of action and therapeutic efficacy of ursodeoxycholic acid in cholestatic liver disease. *Clin Liver Dis*. 2004; 8(1):67-81.
19. Mazzella G, Parini P, Festi D, Bazzoli F, Aldini R, Roda A, Tonelli D, Cipolla A, Salzetta A, Roda E. Effect of simvastatin, ursodeoxycholic acid and simvastatin plus ursodeoxycholic acid on biliary lipid secretion and cholic acid kinetics in nonfamilial hypercholesterolemia. *Hepatology* 1992; 15(6): 1072-1078.
20. Bazzoli F, Marselli Labate AM, Malavolti M, Roda A, Monti F, Rucci P, Roda E. The effect of ursodeoxycholic administration on bile lipid composition in man: Comparison of three different ursodeoxycholic preparations. *Curr Ther Res* 1983; 33(3):543-550.
21. Poupon RE, Lindor KD, Cauch-Dudek K, Dickson ER, Poupon R, Heathcote EJ. Combined analysis of randomized controlled trials of ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology* 1997; 113(3):884-890.
22. Matern S, Tietjen KG, Fackler O, Hinger K, Herz R, Gerok W. Bioavailability of ursodeoxycholic acid in man: Studies with a radioimmunoassay for ursodeoxycholic acid. In: G. Paumgartner, A. Stiechl, W. Gerole (eds.): *Biological Effects of Bile Acids*, Falk Symp. No. 26. MTP Press Limited, Lancaster (1979): 109-118.
23. Hoshita T, Kono M, Matsumoto M, Uchiyama M, Kuramoto T. Metabolism of bile acids. I. Absorption, distribution, excretion and metabolism of ursodeoxycholic acid. *J Pharm Soc Japan* 1974; 94:1196-1205.
24. Siegel JL, Jorgensen R, Angulo P, Lindor KD. Treatment With Ursodeoxycholic Acid Is

Associated With Weight Gain in Patients With Primary Biliary Cirrhosis. *J Clin Gastroenterol* 2003; 37(2):183-185.

25. Stefaniwsky AB, Tint GS, Speck J, Salen G. Ursodeoxycholic acid (UDCA) reduces pain, nausea, and vomiting in patients with bile acid reflux gastritis. *Gastroenterology* 1982; 82:1188.
26. Heathcote EJ, Cauch-Dudek K, Walker V, Baily RJ, Blendis LM, Ghent CN, Michieletti P, Minuk GY, Pappas SC, Scully LJ, Steinbrecher UP, Sutherland LR, Williams CN, Witt-Sullivan H, Worobetz LJ, Milner RA, Wanless IR. The Canadian multicenter double-blind randomised controlled trial of ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 1994; 19(5):1149-1156.
27. Poupon RE, Poupon R and Balkau B. Ursodiol for the long-term treatment of primary biliary cirrhosis. *N Engl J Med* 1994; 330(19):1342-1347.
28. Angulo P, Batts KP, Therneau TM, Jorgensen RA, Dickson ER, Dickson, Lindor KD. Long-term ursodeoxycholic acid delays histological progression in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 1999; 29(3):644-647.
29. Bellentani S, Manenti F, and Ferrari A. Meta-analysis of the clinical results with UDCA in chronic liver diseases. In: Falk symposium 71: Fat-storing cells and liver fibrosis. Surrenti C, Casini A, Milani S, Pinzani M (eds). Kluwer Academic Publishers. Dordrecht, Boston, London 1994: 340-347.
30. Corpechot C, Carrat F, Bonnard AM, Poupon RE, Poupon R. The effect of ursodeoxycholic acid therapy on liver fibrosis progression in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2000; 32(6):1196-1199.
31. Degott C, Zafrani ES, Callard P, Balkau B, Poupon RE, Poupon R. Histopathological study of primary biliary cirrhosis and the effect of ursodeoxycholic acid treatment on histology progression. *Hepatology* 1999; 29(4):1007-1012.
32. Jorgensen R, Angulo P, Dickson ER, Lindor KD. Results of long-term ursodiol treatment for patients with primary biliary cirrhosis. *Am J Gastroenterol.* 2002; 97(10):2647-2650.
33. Lindor KD, Therneau TM, Jorgensen RA, Malinchoc M, Dickson ER. Effects of ursodeoxycholic acid on survival in patients with primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology* 1996; 110(5):1515-1518.

34. Ludwig J, Dickson ER, McDonald GS. Staging of chronic nonsuppurative destructive cholangitis (syndrome of primary biliary cirrhosis). *Virchows Archiv A Path Anat and Histol* 1978; 379: 103-112.
35. Poupon RE, Bonnard AM, Chrétien Y, Poupon R. Ten-year survival in ursodeoxycholic acid treated patients with primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 1999; 29(6):1668-1671.
36. Simko V, Michael S, Prego V. Ursodeoxycholic therapy in chronic liver disease: a meta-analysis in primary biliary cirrhosis and in chronic hepatitis. *Am J Gastroenterol.*1994; 89(3):392-398.
37. Lee D, Bonorris G, Cohen H, Gilmore C, Marks J, Schoenfield LJ. Effect of ursodeoxycholic acid on bile acid kinetics and hepatic lipid secretion. *Hepatology* 1981;1:36A.
38. Logan GM and Duane WC. Lovastatin added to ursodeoxycholic acid further reduces biliary cholesterol saturation. *Gastroenterology* 1990; 98(6):1572-1576.
39. Takahashi H, Tozuka K, Miyashita T, et al. Effects of ursodeoxycholic acid administered to primipara rats and mice on the prenatal development and postnatal growth of their litters. *Clinical Report* 1975; 9(13): 3223-3242.
40. Toyoshima S, Fujita H, Sato R, Kashima M, Sato S. Reproduction studies with ursodeoxycholic acid in rats. (I) fertility study. *Pharmacometrics* 1978; 15(5): 923-930.
41. Toyoshima S, Fujita H, Sakurai T, Sato R, Kashima M. Reproduction studies with ursodeoxycholic acid in rats. (II) teratogenicity study. *Pharmacometrics* 1978; 15(5):931-945.
42. Toyoshima S, Fujita H, Sato R, Kashima M, Sato S. Terotogenicity study of ursodeoxycholic acid in rabbits. *Pharmacometrics* 1978; 5(7):1133-1140.
43. Lindor, K.D., et. al. High-dose ursodeoxycholic acid for the treatment of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology*, 2009, 50(3), 808-814
44. Monographie de produit: URSO7 et URSO DSJ (Ursodiol USP), Aptalis Pharma Canada inc. Date de révision: le 2 novembre 2011, numéro de contrôle: 150620.

PARTIE III: RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Pr phl-URSODIOL C Comprimés d'ursodiol USP

Ce feuillet est la partie III d'une Monographie de produit, et il a été conçu particulièrement à l'intention des consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de phl-URSODIOL C. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament:

Votre médecin vous a prescrit phl-URSODIOL C pour le traitement de la maladie cholestatique hépatique. phl-URSODIOL C est disponible uniquement sur ordonnance médicale.

Les effets de ce médicament:

L'ursodiol est un acide biliaire présent en petite quantité et à l'état naturel dans la bile normale de l'humain.

Chez les patients atteints d'une maladie hépatique cholestatique, la sécrétion et le débit de bile s'en trouvent réduits. Lors de la prise de phl-URSODIOL C, il y a augmentation de la quantité d'ursodiol dans la bile, ce qui modifie la composition de la bile et donne lieu à un débit accru de bile. L'ursodiol a également pour effet de remplacer les acides biliaires toxiques qui sont susceptibles de détruire les tissus du foie.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament:

Si vous êtes allergique (hypersensible) à phl-URSODIOL C, ou à l'un des ingrédients non médicinaux de ce produit (voir la liste ci-après).

L'ingrédient médicinal est:

L'ursodiol

Les ingrédients non médicinaux importants sont:

Cellulose microcristalline, glycolate d'amidon sodique, hydroxypropylméthylcellulose, laurylsulfate de sodium, polyéthylèneglycol, povidone, stéarate de magnésium

Les formes posologiques sont:

Comprimés: 250 mg et 500 mg.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

AVANT de commencer le traitement avec phl-URSODIOL C, votre médecin doit savoir:

- Si vous avez déjà pris phl-URSODIOL C et si vous ne l'avez pas bien toléré ou s'il a causé une allergie.
- si vous avez des problèmes du foie ou avez besoin d'une transplantation de foie.
- si vous faites des hémorragies variqueuses (saignement de veines gonflées, d'artères ou de vaisseaux lymphatiques).
- si vous faites de l'ascite (gonflement de l'abdomen).
- si vous prenez d'autres médicaments, y compris des produits sans prescription.
- Si vous prenez de nouveaux médicaments (sur ordonnance ou en vente libre) comme un produit pour réduire le taux d'acides biliaires (cholestyramine ou colestipol), des antiacides à base d'aluminium (Rolaids, Maalox, Mylanta ou de nombreux autres), ainsi que des médicaments comme la cyclosporine, la nitrendipine ou le dapson.
- Si un nouveau trouble médical survient pendant que vous prenez ce médicament.
- Si vous avez de graves maux d'estomac.
- Si vous êtes enceinte, prévoyez le devenir ou si vous allaitez ou envisagez d'allaiter.
- Si un autre médecin vous prescrit un autre traitement médical, prévenez-le que vous prenez phl-URSODIOL C.

phl-URSODIOL C n'est pas recommandé chez les enfants.

Vous devriez discuter avec votre médecin des bienfaits et risques du traitement par phl-URSODIOL C dans le cas de votre problème de santé.

Ce médicament est prescrit pour un trouble en particulier et à vous personnellement. Ne le donnez pas à une autre personne.

Garder ce produit comme tous les autres médicaments hors de la portée des enfants.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Les médicaments suivants peuvent réduire la quantité d'ursodiol absorbé dans votre corps:

- Les médicaments qui réduisent la quantité d'acides biliaires comme la cholestyramine ou le colestipol
- Les antiacides à base d'aluminium tels que Rolaids, Maalox, Mylanta et de nombreux autres.

L'absorption et le métabolisme des médicaments suivants peuvent être affectés par la prise d'ursodiol:

- La cyclosporine
- Le dapsone
- La nitrendipine

L'emploi de ces médicaments conjointement avec phl-URSODIOL C peut nécessiter la surveillance étroite du patient ainsi qu'un ajustement de la dose de ses médicaments.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Dose habituelle chez l'adulte:

Votre médecin vous a prescrit la quantité de phl-URSODIOL C que vous devez prendre chaque jour pour soigner votre problème médical. phl-URSODIOL C devrait se prendre en 2 à 4 doses fractionnées avec de la nourriture.

Vous vous souviendrez plus facilement de prendre vos médicaments si vous le faites chaque jour à la même heure. L'adoption d'un horaire de prise de médicaments vous aidera à faire en sorte que cette activité devienne un aspect normal de la journée.

Prenez phl-URSODIOL C pendant la durée totale du traitement, même si vous commencez à mieux vous sentir.

Ce médicament doit être utilisé uniquement en conformité aux instructions de votre médecin. Suivez les directives de votre médecin. Ne modifiez pas la dose et n'abandonnez pas le traitement à moins d'avis contraire du médecin.

Votre médecin vous demandera de vous soumettre à des examens médicaux réguliers, et il prescrira sans doute des tests mesurant le fonctionnement de votre foie. Il est important de respecter les dates que l'on vous propose.

Surdose:

Le symptôme le plus sévère d'un surdosage serait vraisemblablement une diarrhée.

En case de surdosage, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, l'urgence d'un centre hospitalier ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose omise:

Si vous avez oublié une dose, prenez la dose oubliée dès que vous vous en apercevez. S'il est presque temps de prendre votre prochaine dose, sautez la dose que vous avez oubliée et prenez la prochaine dose normalement prévue. Ne prenez pas une double dose du médicament.

EFFETS INDÉSIRABLES ET MESURES À PRENDRE

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE				
Symptôme / effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
		Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Rare	Anémie		T	
	Étourdissements	T		
	Nombre réduit de globules blancs dans le sang		T	
	Maux de tête	T		
	Diarrhée		T	
	Gonflement des membres		T	
	Hausse de la glycémie		T	
	Douleur abdominale		T	
Fréquence inconnue	Gonflement sous-cutané et gonflement de la gorge			T
	Palpitations	T		
	Toux	T		
	Nombre accru d'éosinophiles dans le sang		T	
	Hypersensibilité au médicament, se manifestant, entre autres, par un gonflement du visage			T
	Nombre réduit de neutrophiles dans le sang		T	
	Maladie pulmonaire interstitielle			T
	Nombre réduit de plaquettes sanguines		T	
	Dermatite exfoliative			T
	Constipation		T	
	Rougeurs cutanées et papules cutanées			T
	Fièvre		T	
Réaction de photosensibilité			T	

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Pour tout effet inattendu ressenti lors de la prise de phl-URSODIOL C, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES SOUPÇONNÉS

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes :

En ligne www.santecanada.gc.ca/medeffet

- Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345;
- En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir
 - par télécopieur, au numéro sans frais 1-866-678-6789
 - par la poste au: Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice postal 0701E
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet^{MC} Canada à www.santecanada.gc.ca/medeffet.

REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la gestion des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Les comprimés phl-URSODIOL C doivent être conservés entre 15 °C et 30 °C dans un récipient fermé.

Garder ce produit comme tous les autres médicaments hors de la portée des enfants

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

On peut obtenir ce document et la monographie complète du produit, rédigée pour les professionnels de la santé, en communiquant avec le promoteur, Pharmel Inc., au 1-888-550-6060.

Ce dépliant a été rédigé par

Pharmel Inc.
Montréal Québec
H4P 2T4

Dernière révision : 23 avril 2013