

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

^{Pr}GLN-Ursodiol

Comprimés d'ursodiol USP

Comprimés à 250 mg et à 500 mg

Préparation d'acide biliaire

A05AA02

Glenmark Pharmaceuticals Canada Inc.
1600, avenue Steeles Ouest
Suite 407, Concord, ON
L4K 4M2

Date de révision :
Le 19 mars 2021

N° de contrôle de la présentation : 245047

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	10
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	11
SURDOSAGE.....	12
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	12
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	14
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	14
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	14
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	15
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	15
ESSAIS CLINIQUES.....	16
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE.....	19
TOXICOLOGIE.....	20
RÉFÉRENCES.....	24
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....	28

PrGLN-Ursodiol

Comprimés d'ursodiol USP

250 mg et 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 et 500 mg	Aucun <i>Pour connaître la liste complète des ingrédients, voir Formes posologiques, composition et conditionnement.</i>

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

GLN-Ursodiol (ursodiol), également connu sous le nom d'acide ursodésoxycholique (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. Une attention particulière doit être exercée pour maintenir le flux biliaire chez les patients prenant de l'AUDC.

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), ainsi que sur l'augmentation des taux d'IgM et la présence d'anticorps antimitocondries chez les patients atteints de CBP.

Le contrôle de GLN-Ursodiol dans le traitement des maladies cholestatiques hépatiques devrait se fonder sur les paramètres biochimiques de la cholestase, tels que décrits ci-dessus, de même que sur les paramètres de cytolysse hépatique (comme l'ASAT et l'ALAT) lesquels sont souvent associés à la cholestase au cours de l'évolution de ces maladies.

Des tests sanguins portant sur la fonction hépatique (γ -GT, phosphatase alcaline, ASAT, ALAT) et le taux de bilirubine doivent être effectués mensuellement pendant les trois mois suivant le début du traitement, puis tous les six mois par la suite.

Une amélioration des résultats aux tests sanguins de la fonction hépatique (par exemple ASAT, ALAT) ne correspond pas toujours à l'amélioration de l'état de la maladie. En plus d'identifier les patients répondants et non répondants, ce suivi permettra la détection précoce d'une éventuelle

détérioration de la fonction hépatique. Pour les patients ayant des antécédents récents de réponse biochimique adéquate au traitement, l'arrêt de l'AUDC doit être envisagé lorsque les valeurs des tests sériques de la fonction hépatique augmentent à un niveau considéré comme cliniquement significatif, c'est-à-dire une augmentation en ALAT, une augmentation du triple de l'ASAT par rapport à la valeur de base et une augmentation du double de la bilirubine totale par rapport à la valeur de base, confirmée par des tests répétés. (Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et POSOLOGIE et ADMINISTRATION).

GLN-Ursodiol n'est pas indiqué pour le traitement de la cirrhose décompensée.

Gériatrie :

Aucune étude appropriée portant sur l'ursodiol n'a été menée chez les personnes âgées. Cependant, aucun problème particulier lié à la gériatrie pouvant restreindre l'utilisation et l'utilité de GLN-Ursodiol chez les personnes âgées n'est prévu.

Pédiatrie :

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

CONTRE-INDICATIONS

Les patients présentant une obstruction biliaire complète d'origine extrahépatique, les patients ayant une obstruction intrahépatique généralisée et les patients qui présentent une hypersensibilité à l'ursodiol ou à tout ingrédient contenu dans la formulation. Pour connaître la liste complète des ingrédients, voir FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Carcinogénèse et mutagenèse

L'ursodiol n'a pas d'effet carcinogène, mutagène ou tératogène chez les animaux de laboratoire traités avec des doses plus élevées que celles destinées au traitement chez l'humain, de même qu'après un traitement de longue durée (voir TOXICOLOGIE).

Maladies hépatiques/biliaires/pancréatiques

Les patients présentant une hémorragie variqueuse, une encéphalopathie hépatique ou une ascite, de même que les sujets devant subir une transplantation du foie d'urgence devraient faire l'objet d'un traitement approprié, adapté à leur cas. Une prudence particulière doit être exercée lorsque l'AUDC est administré dans le cas d'une obstruction biliaire partielle d'origine extrahépatique.

Populations particulières

Grossesse : Aucune étude adéquate et bien contrôlée n'a été effectuée auprès des femmes enceintes. Les études chez l'animal n'étant pas toujours représentatives de ce qui peut se produire chez l'humain, GLN-Ursodiol ne devraient pas être administré à des femmes enceintes ou pouvant le devenir. La patiente doit être avisée du risque potentiel pour le fœtus si le médicament est utilisé durant la grossesse ou si la patiente tombe enceinte pendant qu'elle prend ce médicament. (Voir également TOXICOLOGIE).

Allaitement : On ignore si l'ursodiol est excrété dans le lait maternel. Étant donné que de nombreux médicaments sont excrétés dans le lait maternel, GLN-Ursodiol doit être administré avec 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 n'a été effectuée avec l'ursodiol chez les personnes âgées. Cependant, aucun problème particulier lié à la gériatrie pouvant restreindre l'utilisation et l'utilité de GLN-Ursodiol chez les personnes âgées n'est prévu.

Surveillance et épreuves de laboratoire

L'acide lithocholique, l'un des métabolites de l'acide ursodésoxycholique est hépatotoxique sauf s'il est complètement détoxifié dans le foie. Ainsi, les tests suivants sont importants pour la surveillance des patients.

Des tests sanguins portant sur la fonction hépatique (γ -GT, phosphatase alcaline, ASAT, ALAT) et le taux de bilirubine doivent être effectués mensuellement pendant les trois mois suivant le début du traitement, puis tous les six mois par la suite. Des contrôles périodiques permettront la détection précoce d'une éventuelle détérioration de la fonction hépatique. Habituellement, les taux sériques de ces paramètres diminuent rapidement. Une amélioration des résultats aux tests sanguins de la fonction hépatique (par exemple ASAT, ALAT) ne correspond pas toujours à une amélioration de l'état de la maladie. Pour les patients ayant des antécédents récents de réponse biochimique adéquate au traitement, l'arrêt de l'AUDC doit être envisagé lorsque les valeurs des tests sériques de la fonction hépatique augmentent à un niveau considéré comme cliniquement significatif (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS).

Une attention particulière doit être exercée pour maintenir le flux biliaire chez les patients prenant de l'AUDC.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

Les effets indésirables observés lors des essais cliniques sont listés et décrits ci-dessous. Lors d'une étude contrôlée par placebo menée auprès de 180 patients atteints de cirrhose biliaire primitive, les effets indésirables fréquents (c.-à-d. ≥ 1 %) comprenaient : la leucopénie, les éruptions cutanées, la diarrhée, la hausse de la créatininémie, la hausse de la glycémie et l'ulcère gastroduodéal. Dans un deuxième essai regroupant 60 patients, la fréquence des effets indésirables apparus en cours de traitement fut plus élevée, les plus fréquents (définis comme se produisant à un taux ≥ 5 %) ayant été l'asthénie, la dyspepsie, l'œdème périphérique, l'hypertension, les nausées, les troubles gastro-intestinaux, les douleurs thoraciques et le prurit. Dans ce deuxième essai, quatre effets indésirables graves ont été rapportés : 1 cas de diabète sucré, 1 cas de nodule au sein et 2 cas de maladie fibrokystique du sein. Aucune de ces manifestations ne fut considérée comme étant liée au médicament. À la posologie recommandée, l'ursodiol est bien toléré et n'a pas d'effet indésirable important.

Effets indésirables du médicament déterminés au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux d'effets indésirables observés pendant les essais cliniques peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des effets indésirables liés au médicament et pour l'approximation des taux.

Les effets indésirables, mentionnés dans le Tableau 1 ci-dessous, ont été observés lors d'essais cliniques réalisés auprès de 180 patients atteints de cirrhose biliaire primitive (89 randomisés dans le groupe ursodiol, 91 dans le groupe placebo). Les effets indésirables ont été rapportés sans tenir compte de l'affection des sujets au traitement étudié pendant les essais. Le Tableau 1 présente les effets indésirables qui se sont produits à une fréquence égale ou supérieure à 1 % dans le groupe 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 ≥ 1 % lors d'un essai clinique auprès de 180 patients

Effets indésirables (Par classe d'organe/de système selon 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)	-
	Affections gastro-intestinales				
	Diarrhée	-	-	1 (1,32)	-
	Ulcère gastroduodéal	-	-	1 (1,32)	-
Investigations	Hausse de la créatininémie	-	-	1 (1,32)	-
	Hausse de la glycémie	1 (1,18)	-	1 (1,32)	-
Affections de la peau et des tissus sous-cutanés	Éruptions cutanées	-	-	2 (2,63)	-

¹AUDC = Acide ursodésoxycholique = Ursodiol

Remarque : Les EI qui se sont produits à raison d'une incidence égale ou supérieure dans le groupe placebo comparativement au 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 soixante patients atteints de CBP, quatre sujets avaient chacun présenté un effet indésirable grave (diabète sucré, nodule au sein et maladie fibrokystique du sein (2 patients)). Aucun décès n'a été rapporté lors de l'étude.

Quarante-trois patients (43/71,7 %) ont présenté au moins un effet indésirable apparu en cours de traitement (EIAT) au cours de l'étude. Les EIAT les plus fréquents (définis comme se produisant à un taux ≥ 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 œsophagite (1 patient dans chaque cas). Un patient sous schéma posologique biquotidien (dose totale de 1000 mg) a abandonné le traitement pour cause de nausées. Ces neuf EIAT ont été observés chez des sujets suivant le schéma posologique biquotidien et recevant une dose totale quotidienne de 1000 mg ou plus, sauf celui de l'œsophagite.

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

Effets indésirables (Par classe d'organe/de système selon 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)
	�sophagite	1 (1,7)
	Flatulence	1 (1,7)
	Trouble gastro-intestinal	3 (5,0)
	Nausée	5 (8,3)
	Hypertrophie des glandes salivaires	1 (1,7)
	Ulcère à l'estomac	1 (1,7)
Troubles généraux et problèmes liés aux sites d'administration	Asthénie	7 (11,7)
	Douleur thoracique	3 (5,0)
	Douleur rétrosternale	1 (1,7)
	Kyste	1 (1,7)
	�d�me	5 (8,3)
	�d�me généralisé	1 (1,7)
	�d�me périphérique	5 (8,3)
	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)

**Effets indésirables
(Par classe d'organe/de système selon MedDRA)**

EIAT, n (%)

	Vaginite	1 (1,7)
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Anorexie	1 (1,7)
	Diabète sucré	2 (3,3)
Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif	Dorsalgie	1 (1,7)
	Trouble osseux	1 (1,7)
	Fracture osseuse spontanée	1 (1,7)
Néoplasmes bénins, malins et non spécifiés (dont 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 au sein	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)
	Douleur nasale	2 (3,3)
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés	Acné	2 (3,3)
	Fièvre miliaire	1 (1,7)
	Prurits	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 lors des essais cliniques (<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 survenus dans le groupe de traitement à raison d'une incidence égale ou supérieure à celle observée dans le groupe placebo. Les données sur les EIAT survenus à raison d'un taux < 1 % dans l'essai regroupant 60 patients (Tableau 2) ne sont pas disponibles en raison de la petite taille de l'échantillon.

Anomalies dans les résultats hématologiques et biologiques

Dans l'essai contrôlé par placebo auprès de 180 patients, nous avons analysé les variations des paramètres hématologiques et biologiques non hépatiques par rapport aux valeurs initiales. Les Tableaux 3 et 4 présentent les différences d'importance statistique relevées par rapport aux valeurs du 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 (± É.-T.)	Placebo (± É.-T.)
		AUDC	Placebo	AUDC	Placebo		
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		

* Statistiquement différent par rapport à zéro, $p < 0,05$

** Statistiquement différent par rapport à zéro, $p < 0,01$

Une diminution significative ($p < 0,01$) de la numération des leucocytes et des plaquettes dans le groupe AUDC par rapport aux valeurs initiales ainsi qu'une diminution significative ($p < 0,05$) des plaquettes dans le groupe placebo ont été rapportées. Aucun changement significatif n'a été rapporté pour les 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 (± É.-T.)	Placebo (± É.-T.)
		AUDC	Placebo	AUDC	Placebo		
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		
Total Thyroxine (mcg/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		

** Statistiquement différent par rapport à zéro, $p < 0,01$

* Statistiquement différent 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, nous avons 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 ce qui concerne le sodium, le potassium, le phosphore, les lipoprotéines de haute densité (HDL) et les anticorps antimitochondries.

Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit

Les effets indésirables qui suivent ont été observés après l'homologation de l'ursodiol et sont présentés par classe d'organe/de système. Cependant, puisque ces effets indésirables ont été rapportés volontairement auprès d'une population à l'ampleur incertaine, il n'est pas toujours possible d'estimer avec sûreté leur fréquence ou d'établir une corrélation 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* : inconfort abdominal, douleur abdominale, chéilite, constipation, diarrhée, dyspepsie, nausées, vomissements
- *Troubles généraux et affections au point d'administration* : malaise, œdème périphérique, pyrexie
- *Affections hépatobiliaires* : jaunisse (ou aggravation d'une jaunisse préexistante)
- *Troubles du système immunitaire* : œdème de Quincke et œdème de la glotte, hypersensibilité au médicament se manifestant, entre autres, par un œdème facial, urticaire
- *Investigations* : hausse de la glycémie, présence de sang dans l'urine, perte pondérale, gain pondéral, ALAT augmentée, ASAT augmentée, phosphatases alcalines sanguines élevées, bilirubine sanguine augmentée, γ -GT augmentée, transaminases augmentées. De rares cas de lésions hépatiques graves (des valeurs élevées d'ALAT/ASAT, phosphatases alcalines, γ -GTP et de la bilirubine totale) ont été rapportés avec l'ursodiol
- *Troubles musculosquelettiques 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, toxidermie, érythème, kératose lichénoïde, réaction de photosensibilité, prurit, éruption cutanée

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

Les chélateurs des acides biliaires peuvent entraver les effets de l'ursodiol par réduction de l'absorption. Les antiacides à base d'aluminium adsorbent les acides biliaires *in vitro* et pourraient par conséquent, de la même manière que les chélateurs des acides biliaires,

s'opposer aux effets de l'ursodiol. Il a été démontré que l'ursodiol est un inducteur du CYP3A mais la pertinence clinique n'en est pas connue. Des interactions d'ordre métabolique avec les composés métabolisés par le cytochrome P4503A sont à prévoir.

Interactions médicament-médicament

Tableau 5 : Interactions médicament-médicament

Effet	Commentaire clinique	
Chélateurs des acides biliaires (c.-à-d. cholestyramine ou cholestipol)	Réduisent l'absorption de l'ursodiol	Peuvent interférer avec les effets de GLN-Ursodiol.
Antiacides à base d'aluminium	Réduisent l'absorption de l'ursodiol Adsorbent les acides biliaires <i>in vitro</i>	Peuvent interférer avec les effets de GLN-Ursodiol
Substrats du cytochrome P4503A, tels que la cyclosporine, la nitrendipine et le dapsone	Interactions d'ordre métabolique.	Des interactions d'ordre métabolique avec les composés métabolisés par le cytochrome P4503A sont à prévoir.

Interactions médicament-aliment

Aucune interaction avec des aliments n'a été établie.

Interactions médicament-herbe médicinale

Aucune interaction avec des produits à base d'herbe médicinale n'a été établie.

Interactions médicament-analyse de laboratoire

Aucune interaction avec des analyses de laboratoire n'a été établie.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations relatives à la posologie

Surveillance des patients : Des tests sériques de la fonction hépatique (γ -GT, phosphatase alcaline, ASAT, ALAT) et le taux de bilirubine doivent être effectués mensuellement pendant les trois mois suivant le début du traitement, puis tous les six mois par la suite. Des contrôles périodiques permettront la détection précoce d'une éventuelle détérioration de la fonction hépatique. Habituellement, les taux sériques de ces paramètres diminuent rapidement. Une amélioration des résultats aux tests sanguins de la fonction hépatique (par exemple ASAT, ALAT) ne correspond pas toujours à une amélioration de l'état de la maladie. Pour les patients ayant des antécédents récents de réponse biochimique adéquate au traitement, l'arrêt de l'AUDC doit être envisagé lorsque les valeurs des tests sériques de la fonction hépatique augmentent à un niveau considéré comme cliniquement significatif (voir INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Une attention particulière doit être exercée pour maintenir le flux biliaire chez les patients prenant de l'AUDC.

Posologie recommandée

La posologie recommandée de GLN-Ursodiol (ursodiol) chez l'adulte pour le traitement de la CBP est de 13 mg/kg/jour à 15 mg/kg/jour fractionnés en deux à quatre doses administrées

avec de la nourriture. Le comprimé sécable GLN-Ursodiol à 500 mg peut être divisé en deux pour obtenir la posologie recommandée.

Dose omise

En cas d'oubli d'une dose, prendre celle-ci dès que l'oubli est constaté. Si le moment de prendre la prochaine dose approche, sauter la dose oubliée et prendre la prochaine dose prévue selon le schéma posologique. Ne pas prendre 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; le cas échéant, il faudrait procéder à un traitement selon le symptôme.

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 traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

L'ursodiol est un acide biliaire hydrophile naturel qui est dérivé du cholestérol et constitue une petite fraction de l'ensemble des acides biliaires présents chez l'humain. L'administration orale d'ursodiol permet l'augmentation de cette fraction proportionnellement à la dose pour en faire le principal acide biliaire. Cela a pour effet de remplacer ou supplanter les acides biliaires hydrophobes endogènes qui tendent à s'accumuler jusqu'à des concentrations toxiques dans les cas de maladies cholestatiques hépatiques.

En plus du remplacement et de l'élimination des acides biliaires toxiques, plusieurs mécanismes d'action interviennent aux niveaux cellulaire et moléculaire : cytoprotection des cellules épithéliales lésées au niveau des voies biliaires(cholangiocytes) contre les effets toxiques des acides biliaires; inhibition de l'apoptose des hépatocytes; 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 et stimulation de la sécrétion biliaire par les hépatocytes et cholangiocytes.

L'effet hypocholestérolémiant observé à la suite de l'administration d'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 endogène d'acides biliaires induite par l'ursodiol pourrait être le dénominateur commun de ces deux mécanismes.

Données pharmacodynamiques

Au cours de l'administration chronique, l'ursodiol devient un acide biliaire majeur au niveau de

la bile et du 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 normalement présent en petite quantité (environ 5 %) dans les acides biliaires chez l'humain. Suite à une administration par voie orale, l'ursodiol est en grande partie absorbé 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. Il n'y a pas de données disponibles quant à 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 qu'à celle dans le plasma, les concentrations sériques ne sont pas indicatrices de la biodisponibilité du médicament en contexte clinique. Son volume de distribution n'a pas encore été établi, mais il est estimé minime puisque la distribution du médicament se fait essentiellement dans la bile et l'intestin grêle. La concentration de l'AUDC dans la bile 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 dans la circulation systémique. L'extraction hépatique diminue à mesure qu'augmente la sévérité de l'affection hépatique. 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 pouvant être réabsorbé et reconjugué dans le foie. L'ursodiol non absorbé passe dans le côlon où il est essentiellement 7-déshydroxylaté en acide lithocholique. Une partie de l'ursodiol est épimérisée en chénodiol (CDCA) par le biais d'un intermédiaire 7-oxo. Le chénodiol subit également une 7-déshydroxylation qui le transforme en acide lithocholique. Ces métabolites peu solubles 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 le décès par suite d'une insuffisance hépatique chez certaines espèces incapables de former des conjugués sulfatés. L'ursodiol subit la 7-déshydroxylation 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. Néanmoins, une telle déficience n'a pas encore été nettement démontrée et est en toute probabilité extrêmement rare, compte tenu de l'expérience clinique avec l'ursodiol depuis des années sur plusieurs milliers de patients.

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

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

GLN-Ursodiol à 250 mg et à 500 mg doit être conservé dans un contenant fermé entre 15 °C à 30 °C.

La qualité des demi-comprimés (GLN-Ursodiol à 500 mg sécables divisés en deux) demeure acceptable pour une période allant jusqu'à 28 jours lorsqu'ils sont conservés dans leur emballage (flacon), à une température se situant entre 20 °C et 25 °C.

INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Il est recommandé de conserver les comprimés scindés séparément des comprimés entiers pour éviter que de l'ingrédient médicamenteux actif (ursodiol) ne se détache des premiers et n'adhère à la surface des seconds, leur conférant ainsi un goût amer.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Comprimés à 250 mg :

GLN-Ursodiol à 250 mg se présente sous forme de comprimé pelliculé blanc à blanc cassé, de forme ovale, portant l'inscription « G72 » d'un côté et « 250 » de l'autre. Disponible en flacons de 100 et de 500 comprimés.

Comprimés à 500 mg :

GLN-Ursodiol à 500 mg se présente sous forme de comprimé blanc à blanc cassé pelliculé, de forme ovale avec une rainure de sécabilité sur une face et l'inscription « U11 » sur l'autre face. Disponible en flacons de 100 et de 500 comprimés.

En plus de l'ursodiol en tant qu'ingrédient actif, GLN-Ursodiol à 250 mg et à 500 mg contient les ingrédients non médicinaux suivants : cire de carnauba, sébacate de dibutyle, alcool cétylique, éthylcellulose, laurylsulfate de sodium, hydroxypropylméthylcellulose, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, polyéthylène glycol 3350, polyéthylène glycol 8000, povidone et glycolate d'amidon sodique.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

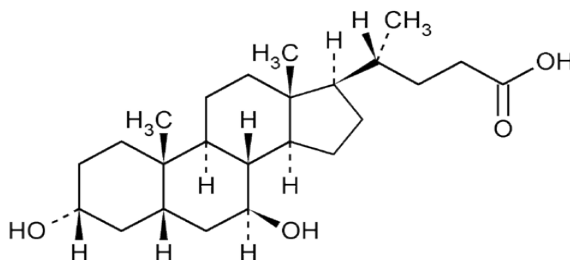
Substance médicamenteuse

Nom propre : Ursodiol

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

Formule et masse moléculaires : C₂₄H₄₀O₄ 392,57 g/mol

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

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

Solubilité : Très légèrement soluble dans l'eau, l'ursodiol est très soluble dans l'alcool et légèrement soluble dans l'acétone et le chlorure de méthylène.

Point de fusion : 200 °C-205 °C

pKa : 6,0

pH : Alcalin

ESSAIS CLINIQUES

Études de biodisponibilité comparée

Une étude de biodisponibilité comparée, de type croisé avec permutation, à dose unique par voie orale comportant deux traitements, deux séquences et deux périodes, a été menée en double insu auprès de 23 sujets sains et à jeun de sexe masculin dans le but de comparer la biodisponibilité des comprimés GLN-Ursodiol, 2 x 250 mg fabriqués par Glenmark Pharmaceuticals Ltd., à celle des comprimés URSO®(ursodiol), 2 x 250 mg fabriqués par Axcan Pharma Inc., Canada. Les données de biodisponibilité ont été mesurées et les résultats ont été résumés dans le tableau suivant :

Ursodiol (2 x 250 mg) À partir des données mesurées (corrigées pour l'initiation) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre‡	À l'étude*	Référence†	Rapport des moyenne géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
ASC _T [§] (ng.h/mL)	27083 28648 (40,3)	29462 32170 (51,5)	91,9	84,3-100,3
C _{max} (ng/mL)	4827 5069 (32,9)	5099 5408 (34,2)	94,7	82,4-108,7
T _{max} [#] (heures)	2,0 (0,7-5,0)	2,3 (0,7-5,0)		

‡A cause de la nature de la substance active, une estimation des paramètres l'ASC_T et T_{1/2} n'a pas pu être dérivée et ne peut donc pas être rapportée.

§ T = 72 heures

*GLN-Ursodiol (ursodiol) en comprimés, 2 x 250 mg (Glenmark Pharmaceuticals Limited)

†URSO®(ursodiol) en comprimés, 2 x 250 mg Axcan Pharma Inc., Canada acheté au Canada.

Exprimé en médiane (gamme) seulement.

Données démographiques et organisation des essais :

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

Étude	Méthodologie	AUD C¹ Posologie, voie d'administratio n et durée	Sujets de l'étude (n = nombre)	Âge moye n (anné es)	Se xe
Étude américaine	multicentrique, randomisée, à double insu, contrôlée par placebo	13 à 15 mg/kg/jour, administré en 4 doses divisées (n = 89), ou	180 patients atteints de CPB	AUDC : 53,6 (± 9,5) placebo : placebo : 12	AUDC : 7 M/89 F placebo : 12

Étude	Méthodologie	AUD C ¹ Posologie, voie d'administration n et durée	Sujets de l'étude (n = nombre)	Âge moye n (années)	Se xe
Étude canadienne	randomisée, à double insu, contrôlée par placebo	placebo (n = 91), 2 ans 14 mg/kg/jour (n = 111), ou placebo (n = 111), 2 ans	222 patients atteints de CPB	51,5 (±9,3) AUDC : 57,3 placebo : 55,4	M/91 F AUDC : 10 M/111 F placebo : 6 M/111 F
Étude multinationale	multicentrique, multinationale (France- Canada), à double insu, contrôlée par placebo	13 à 15 mg/kg/jour, (n = 72), ou placebo (n = 73), 2 ans	145 patients chez qui la cirrhose biliaire a été confirmée par histologie	AUDC : 55 (± 1) placebo : 57 (± 1)	AUDC : 4 M/72 F placebo : 8 M/73 F

¹ AUDC = Acide ursodésoxycholique= Ursodiol

Étude américaine : Une étude multicentrique, randomisée, à double insu et contrôlée par placebo a été menée afin d'évaluer l'efficacité de l'acide ursodésoxycholique, à raison de 13 à 15 mg/kg/jour fractionnés en 4 doses, chez 180 sujets atteints de CBP. À la fin de la phase à double insu, les patients ont participé à une phase de prolongation ouverte au cours de laquelle ils ont tous reçu le 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, survenue 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 à 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 ≤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. Comparativement au placebo, le traitement par l'ursodiol a donné lieu à une amélioration significative des paramètres sériques de biochimie hépatique suivants par rapport aux valeurs initiales : bilirubine totale, ASAT, 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). Une différence statistiquement significative fut observée entre les deux traitements en faveur de l'ursodiol au bout de deux ans 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 : abandon de l'étude

pour une raison quelconque, 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 initial et survenue 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'abandon élevé et du petit nombre de patients. Par conséquent, les éléments suivants n'ont pas été évalués : décès de sujets; besoin d'une transplantation hépatique; progression histologique de deux stades ou évolution en cirrhose; survenue 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 à 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 de l'ursodiol (de 13 à 15mg/kg/jour) (n = 72), soit un placebo (n = 73). L'échec du traitement était défini comme le doublement du taux de bilirubine (> 70 mcmmol/l) ou la survenue de complications graves (ascites ou saignements variqueux) ou d'un événement indésirable.

Les résultats ont montré 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, seul un 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 manifeste de la maladie sur le plan clinique 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'alanine-aminotransférase, 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 échantillons de biopsie du foie, seul le groupe recevant l'ursodiol a présenté une amélioration significative du score histologique moyen (p < 0,002) et de toutes les caractéristiques histologiques particulières, sauf la fibrose.

À la fin de cette étude, tous les patients ont reçu de l'ursodiol (de 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 à 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 l'amplitude de l'effet du traitement par l'ursodiol sur la survie sans greffe au bout de quatre ans, définie comme 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 de l'ursodiol (de 13 à 15 mg/kg/jour) ou un placebo d'aspect identique. Dans une étude, la répartition aléatoire en insu a continué pendant quatre ans. Deux études ouvertes 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 à l'aide d'une analyse des tables de survie standard. Les analyses en « intention de traiter » furent effectuées. La réduction du risque a été calculée afin de définir l'amplitude des avantages tirés du traitement avec l'ursodiol.

Un total de 548 patients ont été randomisés dans ces études : 273 ont reçu l'ursodiol et 275, le placebo. Les caractéristiques initiales étaient comparables entre les deux groupes au moment de leur entrée à l'étude. La durée moyenne du suivi a été de 4 ans pour le groupe ursodiol et de 3,8 ans pour le groupe placebo original. En moyenne, les patients du groupe placebo ayant reçu l'ursodiol ont été suivis pendant 1 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 % (± 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 récent essai clinique (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 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 fut 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 décès 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 une fréquence accrue d'effets indésirables graves.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

L'administration d'ursodiol a entraîné des modifications de la composition de la bile chez le rat, le lapin, le hamster et le chien. Le débit 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 de la cholestérol 7-hydroxylase. La synthèse des triglycérides, des phospholipides et du cholestérol avait également

diminué.

Des études ont mis en évidence l'activité qu'exerce l'ursodiol sur les cellules hépatiques ainsi que 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 d'ions organiques (probablement sous forme de HCO_3).

Des études *in vitro* ont démontré que l'acide tauroursodésoxycholique (c.-à-d. 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 par 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, la sécrétion d'acides biliaires et de phospholipides a augmenté, tandis que l'activité spécifique du cholestérol a diminué. L'acide tauroursodésoxycholique n'a provoqué qu'une légère sécrétion d'enzymes de la membrane plasmique (5-nucléotidase et phosphatase alcaline) pouvant 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 montrant que la diarrhée est peu fréquente avec l'ursodiol.

L'ursodiol a fait diminuer la glycémie chez la souris et augmenter le volume des sécrétions pancréatiques chez le lapin, suggérant 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 la production biliaire de cholestérol. Il réduit davantage la sécrétion de cholestérol dans la bile. Ces actions contribuent à la désaturation du cholestérol biliaire.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

Diverses études indiquent que l'administration d'ursodiol par voie orale, sous-cutanée, intrapéritonéale ou 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, ne provoque de décès chez aucune des espèces étudiées. Pour la souris et le chien, la DL_{50} était >10 g/kg, tandis qu'elle était >5 g/kg chez le rat. Les hamsters, se sont avérés plus sensibles au médicament que les rats et les chiens, en raison d'une $\text{DL}_{50} > 3,16$ g/kg.

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 pendant cinq semaines à une dose quotidienne de 0,5 à 4,0 g/kg ou par voie intrapéritonéale à raison de doses de 0,0625 à 0,5 g/kg par jour.

Aucun décès ne fut observé dans l'étude pendant laquelle 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 pendant laquelle l'ursodiol était administré par la voie intrapéritonéale. La découverte la plus marquante lors de l'autopsie fut la dilatation et l'adhérence des organes intrapéritonéaux. À mesure que ces effets devenaient plus graves, on observait des signes de rétention d'ascites et la présence d'abcès rénaux. Il fut conclu que 0,0625 g/kg était une dose sûre 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 modifications 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.

Études 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 de 0,1 à 2,5 g/kg/jour et diverses 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 g/kg d'ursodiol par voie orale pendant 26 semaines consécutives durant lesquelles diverses observations ont été faites.

Les résultats indiquaient une diminution du gain pondéral et une augmentation de l'apport hydrique dans le groupe recevant la dose de 4 g/kg. Huit rats (dont quatre ayant reçu la dose élevée) sont morts durant l'expérience. Leur décès fut attribué à des modifications pathologiques dans les poumons et les intestins. Les analyses de laboratoire n'ont révélé aucun changement anormal pouvant être le fait de l'administration du médicament.

Études chez le singe : Une étude de 26 semaines a été menée chez des singes Rhésus. L'ursodiol fut administré 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. Les animaux furent quotidiennement observés afin de déceler divers signes et symptômes cliniques. Les animaux étaient pesés hebdomadairement et des prélèvements et des analyses de sang et d'urine étaient effectués tous les trois mois. Au bout

de 52 semaines, les animaux furent sacrifiés et autopsiés par la suite.

Trois animaux faisant 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. Ces morts furent considérées comme étant associées 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. Une nécrose de la paroi gastrique fut observée 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. Des épisodes de diarrhée furent observés dans tous les groupes, y compris le groupe témoin. Aucun changement notable ne fut rapporté lors des examens hématologiques, urinaires et électrographiques; aussi bien par rapport à la tension artérielle qu'à l'examen du fond de l'œil. Cependant, les concentrations sériques de SGPT, de SGOT et d'ALP ont augmenté de façon significative.

Selon les 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.

Carcinogénèse

Au cours de deux études de 24 mois portant sur le pouvoir carcinogène du médicament administré 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, une telle dose représente 5,4 fois la dose clinique maximale recommandée de 15 mg/kg/jour (555 mg/m²/jour) pour une personne de 50 kg de taille moyenne (1,46 m² de surface corporelle).

Dans une étude de deux ans sur l'effet 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 maximale 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 leur vie (de 126 à 138 semaines), les animaux reçurent des doses de 33 à 300 mg/kg/jour, soit de 0,4 à 3,2 fois la dose maximale recommandée chez l'humain sur la base de 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 carcinogénèse 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 favorisant la formation de tumeurs a été observé lorsqu'il était administré après une dose intrarectale unique d'un cancérogène connu, la N-méthyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine. Cependant, 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 maximale recommandée chez l'humain si l'on se base sur la surface corporelle) a

supprimé l'effet oncogène d'un autre cancérogène connu, l'azoxyméthane, au niveau du côlon.

Mutagenèse

L'ursodiol ne s'est pas révélé génotoxique lors du test d'Ames, de l'analyse des mutations du lymphome (L5178Y, TK+/-) de la souris, du test des échanges de chromatides sœurs 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 montré d'effet tératogène chez la souris, la rate et la lapine à des doses orales allant respectivement jusqu'à 1,5, 4 et 0,3 g/kg, ni chez la souris et la rate à des doses intrapéritonéales allant jusqu'à 0,2 g/kg. De plus, l'ursodiol n'a pas eu d'effet sur l'accouplement et la fertilité, sauf dans une étude selon laquelle ces paramètres étaient légèrement réduits chez les rates qui recevaient 2 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 g/kg chez la rate a donné lieu à une diminution du gain pondéral maternel ainsi qu'à une diminution du poids moyen des fœtus vivants. De plus, le nombre de sites de résorption a augmenté chez les rates qui recevaient la dose de 2 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 maternel et de l'activité motrice, 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, une insuffisance du poids fœtal 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. Données internes. Axcan Pharma Inc.
7. Hempfling W, Dilger K, Beuers U. Systemic review: ursodeoxycholic acid-adverse effects and drug interactions. *Aliment PharmacolTher.* 2003; 18(10): 963-972.
8. Angulo, P, Dickson ER, Therneau TM, Jorgensen RA, Smith C, DeSotelCK,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. *Hepato*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 (Suppl2):S25-S31.
14. Angulo P. Use of ursodeoxycholic acid in patients with liver disease. *CurrGastroenterolRep*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 PharmacolTher*. 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. *Hepato*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. *Hepato*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, Jargensen 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). *VirchowsArchiv 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. Teratogenicity study of ursodeoxycholic acid in rabbits. *Pharmacometrics*1978; 5(7):1133-1140.
43. Lindoret. al. High-dose ursodeoxycholic acid for the treatment of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology*2009; 50(3), 808-814
44. Monographie de produit : URSO[®] et URSO DS[®] (Comprimés d'ursodiol 250 mg et 500 mg) par Aptalis Pharma Canada Inc. Date de révision : 18 août 2014, numéro de contrôle : 175562.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Pr GLN-Ursodiol
Comprimés d'ursodiol USP

250 mg et 500 mg

La présente notice constitue la troisième et dernière partie d'une « monographie de produit » et s'adresse spécifiquement aux consommateurs. Cette notice n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet des GLN-Ursodiol. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

À PROPOS DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

Votre médecin vous a prescrit GLN-Ursodiol pour le traitement de la maladie cholestatique hépatique. GLN-Ursodiol n'est délivré que sur ordonnance médicale.

Quels sont ses effets :

GLN-Ursodiol contient de l'ursodiol (UR-so- DIOL), un acide biliaire présent en petite quantité 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 GLN-Ursodiol, 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 celle-ci. L'ursodiol a également pour effet de remplacer les acides biliaires toxiques qui sont susceptibles de détruire les tissus du foie.

Quand ne doit-il pas être utilisé :

Ne pas utiliser GLN-Ursodiol :

- Si vous avez une allergie à l'ursodiol ou à tout ingrédient de la formulation.
- Si vous avez un blocage du flux biliaire causé par une maladie du foie répandue.
- Si vous avez un blocage complet de l'écoulement de la bile causé par une maladie en dehors du foie.

Quel est l'ingrédient médicinal :

L'ursodiol

Quels sont les ingrédients non-médicinaux :

GLN-Ursodiol contient les ingrédients non-médicinaux suivants : cire de carnauba, sébacate de dibutyle, alcool céthylique, éthylcellulose, laurylsulfate de sodium, hydroxypropylméthylcellulose, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, polyéthylène glycol 3350, polyéthylène glycol 8000, povidone et glycolate d'amidon sodique.

Quelles sont ses formes posologiques :

Comprimés à 250 mg :

GLN-Ursodiol à 250 mg se présente sous forme de comprimé pelliculé blanc à blanc cassé, de forme ovale, portant l'inscription « G72 » d'un côté et « 250 » de l'autre. Disponible en flacons de 100 et de 500 comprimés.

Comprimés à 500 mg :

GLN-Ursodiol à 500 mg se présente sous forme de comprimé blanc à blanc cassé pelliculé, de forme ovale avec une rainure de sécabilité sur une face et l'inscription « U11 » sur l'autre face. Disponible en flacons de 100 et de 500 comprimés.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Avant de prendre GLN-Ursodiol, votre médecin doit savoir :

- Si vous avez déjà pris GLN-Ursodiol et si vous ne l'avez pas bien toléré ou s'il a causé une allergie.
- Si vous avez des troubles du foie ou avez besoin d'une transplantation du foie.
- Si vous avez un blocage partiel du flux biliaire causé par une maladie en dehors du 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 ordonnance.
- 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 (Roloids, Maalox, Mylanta ou de nombreux autres) ainsi que des médicaments comme la cyclosporine, la nitrendipine ou le dapsoné.
- 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 GLN-Ursodiol.

GLN-Ursodiol n'est pas recommandé chez les enfants.

Vous devriez discuter avec votre médecin des bienfaits et des risques du traitement par GLN-Ursodiol en ce qui concerne 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 tous les médicaments hors de la portée et de la vue des enfants.

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

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

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 Roloids, Maalox, Mylanta et de nombreux autres.

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

- Cyclosporine
- Dapsone
- Nitrendipine

L'emploi de ces médicaments en concomitance avec GLN-Ursodiol 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 GLN-Ursodiol que vous devez prendre chaque jour pour traiter votre problème de santé. GLN-Ursodiol doit être pris en 2 à 4 doses fractionnées, avec de la nourriture. Il est plus facile de se rappeler de prendre le médicament si vous le prenez à heures fixes chaque jour. En adoptant un schéma posologique régulier, cela facilite l'adoption du traitement comme un aspect normal de la journée.

Prenez GLN-Ursodiol pendant toute la durée du traitement, même si vous commencez à vous sentir mieux.

Afin de fractionner facilement un comprimé GLN-Ursodiol à 500 mg, placez-le sur une surface plane avec le côté sécable sur le dessus. Tenez le comprimé avec vos pouces en les maintenant près de la ligne de sécabilité. Exercez une légère pression et scindez le comprimé en deux (les comprimés qui ne sont pas divisés correctement ne doivent pas être utilisés). Avalez les comprimés fractionnés avec de l'eau, sans les mâcher.

Il est recommandé de conserver les comprimés scindés séparément des comprimés entiers pour éviter que de l'ingrédient médicamenteux actif (ursodiol) ne se détache des premiers et n'adhère à la surface des seconds, leur conférant ainsi un goût amer.

Ce médicament ne doit être utilisé qu'en conformité avec les instructions de votre médecin. Suivez les instructions de votre médecin. Ne changez pas la posologie ou n'arrêtez pas le traitement sans avoir consulté votre médecin.

Votre médecin vous demandera de vous rendre à des examens médicaux réguliers et vous prescrira probablement des examens de votre fonction hépatique. Il est important de respecter les dates qui vous ont été proposées.

Surdose :

Si vous pensez que vous, ou une personne dont vous vous occupez, avez pris trop de GLN-Ursodiol, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

Dose omise :

En cas d'oubli d'une dose, prendre celle-ci dès que l'oubli est constaté. Si le moment de prendre la prochaine dose approche, sauter la dose oubliée et prendre la prochaine dose prévue selon le schéma posologique. Ne pas prendre une double dose du médicament.

EFFETS INDÉSIRABLES ET MESURES À PRENDRE

EFFETS SECONDAIRES GRAVES ET MESURES À PRENDRE				
Symptôme / effet		Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
		Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
Fréquent >1 % et <10 %	Anémie		√	
	Étourdissements	√		
	Nombre réduit de globules blancs dans le sang		√	
	Maux de tête	√		
	Diarrhée		√	
	Gonflement des membres		√	
	Hausse de la glycémie		√	
Fréquence inconnue	Douleur abdominale		√	
	Gonflement sous-cutané et gonflement de la gorge			√
	Palpitation	√		
	Toux	√		
	Nombre accru d'éosinophiles dans le sang		√	
	Hypersensibilité au médicament, se manifestant, entre autres, par un gonflement du visage			√
	Nombre réduit de neutrophiles dans le sang		√	

EFFETS SECONDAIRES GRAVES ET MESURES À PRENDRE

Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
Maladie pulmonaire interstitielle			√
Nombre réduit de plaquettes sanguines		√	
Inflammation sévère et desquamation de la peau			√
Constipation		√	
Rougeurs cutanées et papules cutanées			√
Fièvre		√	
Réaction de photosensibilité			√
Jaunisse (apparition ou aggravation)			√

Cette liste d'effets indésirables n'est pas complète. Consultez votre médecin ou votre pharmacien si vous avez des effets indésirables inattendus en cours de traitement par GLN-Ursodiol.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur;

ou

- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

GLN-Ursodiol à 250 mg et à 500 mg doit être conservé dans un contenant fermé entre 15 °C et 30 °C.

Garder tous les médicaments hors de la portée et de la vue des enfants.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Pour en savoir davantage au sujet de GLN-Ursodiol :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), ou peut être obtenu en téléphonant au 1-844-801-7468.

Le présent dépliant a été rédigée par

Glenmark Pharmaceuticals Canada Inc.
1600, avenue Steeles Ouest
Suite 407, Concord, ON
L4K 4M2

Dernière révision : le 19 mars 2021