

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

P_rpms-URSODIOL C

Comprimés d'ursodiol, USP

Comprimés, 250 mg & 500 mg, orale

Préparation d'acide biliaire

PHARMASCIENCE INC.
6111 Royalmount Avenue, Suite 100
Montréal, Québec
H4P 2T4

www.pharmascience.com

Date d'autorisation initiale :
1 MAI 2006

Date de révision :
11 SEP 2023

Numéro de contrôle de la présentation : 274567

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE

[7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil digestif](#)

2023-09

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

TABLE OF CONTENTS

| | |
|---|-----------|
| MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE | 2 |
| TABLE DES MATIÈRES | 2 |
| PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ..... | 4 |
| 1 INDICATIONS | 4 |
| 1.1 Enfants | 4 |
| 1.2 Personnes âgées | 4 |
| 2 CONTRE-INDICATIONS..... | 4 |
| 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION..... | 4 |
| 4.1 Considérations posologiques | 4 |
| 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique | 5 |
| 4.4 Dose omise..... | 5 |
| 5 SURDOSAGE..... | 5 |
| 6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT | 6 |
| 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS..... | 6 |
| 7.1 Populations particulières | 7 |
| 7.1.1 Femmes enceintes | 7 |
| 7.1.2 Femmes qui allaitent | 7 |
| 7.1.3 Enfants | 7 |
| 7.1.4 Personnes âgées | 8 |
| 8 EFFETS INDÉSIRABLES..... | 8 |
| 8.1 Aperçu des effets indésirables..... | 8 |
| 8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques | 8 |
| 8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques (< 1 %) | 12 |
| 8.4 Résultats anormaux aux épreuves de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives | 12 |
| 8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation | 14 |
| 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES..... | 14 |
| 9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses | 14 |
| 9.3 Interactions médicament-comportement | 14 |
| 9.4 Interactions médicament-médicament | 15 |

| | | |
|-----------|--|-----------|
| 9.5 | Interactions médicament-aliment..... | 15 |
| 9.6 | Interactions médicament-plante médicinale | 15 |
| 9.7 | Interactions médicament-épreuves de laboratoire..... | 15 |
| 10 | PHARMACOLOGIE CLINIQUE | 15 |
| 10.1 | Mode d'action | 15 |
| 10.2 | Pharmacodynamie | 16 |
| 10.3 | Pharmacocinétique..... | 16 |
| 11 | CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT | 17 |
| 12 | INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION..... | 17 |
| | PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES | 18 |
| 13 | RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES..... | 18 |
| 14 | ÉTUDES CLINIQUES..... | 19 |
| 14.1 | Études cliniques par indication..... | 19 |
| | Cirrhose biliaire primitive (CBP)..... | 19 |
| 14.2 | Études comparatives de biodisponibilité..... | 23 |
| 15 | MICROBIOLOGIE | 23 |
| 16 | TOXICOLOGIE NON CLINIQUE | 23 |
| 17 | MONOGRAPHIES DE PRODUIT..... | 27 |
| | RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS | 28 |

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

pms—URSODIOL C (comprimés d'ursodiol), également connu sous le nom d'acide ursodéoxycholique (AUDC), sont indiqués pour :

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

1.1 Enfants

Santé Canada ne dispose d'aucune donnée et n'a donc pas autorisé d'indication pour cette population.

1.2 Personnes âgées

Santé Canada ne dispose d'aucune donnée et n'a donc pas autorisé d'indication pour cette population.

2 CONTRE-INDICATIONS

pms-UESODIOL est contre-indiqué chez les patients :

- qui présentent une hypersensibilité à l'ursodiol ou à l'un des ingrédients de la préparation, y compris les ingrédients non médicinaux, ou à l'un des composants du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section [6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#);
- présentant une obstruction biliaire complète d'origine extrahépatique;
- ayant une obstruction intrahépatique généralisée.

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

La surveillance de pms-URSODIOL C dans la prise en charge des cholestases hépatiques doit se faire sur la base des paramètres biochimiques de la cholestase et des signes de cytolyse hépatique (comme l'AST et l'ALT) qui sont très souvent associés à la cholestase durant l'évolution de ces maladies.

Surveillance des patients : Des tests sériques de la fonction hépatique (γ -GT, phosphatase alcaline, AST et ALT) doivent être effectués, et le taux de bilirubine surveillé mensuellement lors des trois premiers mois de traitement et tous les six mois par la suite. La surveillance périodique permettra la détection précoce d'une éventuelle détérioration de la fonction hépatique. 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 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 [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#).

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

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

La posologie recommandée pour pms-URSODIOL C (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.

Santé Canada n'a pas autorisé d'indication chez les enfants.

4.4 Dose omise

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

5 SURDOSAGE

Aucun cas de surdosage accidentel ou intentionnel avec l'ursodiol n'a été signalé. La manifestation la plus grave du surdosage serait vraisemblablement une diarrhée dont il faudrait traiter les symptômes, le cas échéant.

Les symptômes de toxicité aiguë observés lors des études menées chez l'animal 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'une surdose soupçonnée, veuillez communiquer avec le centre antipoison de votre région.

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 1 – Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

| Voie d'administration | Forme pharmaceutique/ teneur/composition | Ingrédients non médicinaux |
|-----------------------|---|--|
| Orale | Comprimés / 250 mg, 500 mg | Cellulose microcristalline, glycolate d'amidon sodique, Opadry transparent (hydroxypropylméthylcellulose, polyéthylèneglycol) polyéthylèneglycol, povidone, stéarate de magnésium et sulfate de laureth de sodium. |

Présentation

Comprimé à 250 mg :

Les comprimés pms--URSODIOL C pour administration orale sont disponible sous forme de comprimé blanc, elliptique, biconvexe, pelliculé et portant l'inscription "250" sur un côté et le logo "P" sur l'autre. Ils sont disponibles en bouteille de 100 et 500 comprimés.

Comprimé à 500 mg :

Les comprimés pms--URSODIOL C pour administration orale sont disponible sous forme de comprimé blanc, elliptique, biconvexe, pelliculé et portant l'inscription "500" sur un côté et le logo "P" sur l'autre. Ils sont disponibles en bouteille de 100 comprimés.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Cancérogenèse et mutagenèse

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 [16 TOXICOLOGIE NON-CLINIQUE](#).

Appareil digestif

Bézoards chez les patients présentant un risque de sténose ou de stase intestinales

Après la commercialisation, on a signalé de très rares cas de bézoards ayant occasionné des symptômes obstructifs qui ont nécessité une intervention chirurgicale chez des patients traités par l'ursodiol et présentant un trouble médical les prédisposant à une sténose ou une stase intestinale (comme une entéroanastomose chirurgicale ou la maladie de Crohn).

Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique

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, particulier à leur cas. Une attention particulière doit

être exercée lorsque l'AUDC est administré dans le cas d'une obstruction biliaire partielle d'origine extrahépatique.

Surveillance et examens de laboratoire

L'acide lithocholique, l'un des métabolites de l'acide ursodésoxycholique, est hépatotoxique à moins d'être complètement détoxifié dans le foie. C'est pourquoi les tests suivants sont importants pour la surveillance des patients.

Des tests sériques de la fonction hépatique (γ -GT, phosphatase alcaline, AST et ALT) doivent être effectués et le taux de bilirubine surveillé au cours des trois premiers mois de traitement, et à tous les six mois par la suite. La surveillance périodique permettra la détection précoce d'une éventuelle détérioration de la fonction hépatique. Les taux sériques de ces paramètres diminuent rapidement d'habitude. Une amélioration des taux sériques des paramètres hépatiques (p. ex., AST, ALT) n'est pas toujours liée 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 [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#).

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

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Aucune étude adéquate et bien contrôlée n'a été effectuée auprès de femmes enceintes. Les études de reproduction menées chez l'animal n'étant pas toujours représentatives de ce qui peut se produire chez l'humain, pms-URSODIOL C ne devrait 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 devient enceinte pendant qu'elle prend ce médicament. Voir également [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#).

7.1.2 Femmes qui allaitent

On ignore si l'ursodiol est excrété dans le lait humain. Étant donné que de nombreux médicaments sont excrétés dans le lait maternel, pms-URSODIOL C doit être administré avec prudence à une mère qui allaite.

7.1.3 Enfants

Santé Canada ne dispose d'aucune donnée et n'a donc pas autorisé d'indication pour cette population.

7.1.4 Personnes âgées

Santé Canada ne dispose d'aucune donnée et n'a donc pas autorisé d'indication pour cette population.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Les effets indésirables observés lors des études cliniques sont consignés 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. $\geq 1\%$) comprenaient la leucopénie, les éruptions cutanées, la diarrhée, la hausse de la créatininémie, la hausse de la glycémie et l'ulcère gastroduodéal. Dans une deuxième étude regroupant 60 patients, la fréquence des effets indésirables apparus en cours de traitement était plus élevée, les plus fréquents (définis comme se produisant à une fréquence $\geq 5\%$) ayant été l'asthénie, la dyspepsie, l'œdème périphérique, l'hypertension, les nausées, les troubles gastro-intestinaux, les douleurs thoraciques et le prurit. Quatre effets indésirables graves ont été rapportés dans cette deuxième étude : 1 cas de diabète sucré, 1 cas de nodule aux seins et 2 cas de fibrose kystique du sein. Aucune de ces manifestations n'a été considérée comme étant liée au médicament. À la posologie recommandée, l'ursodiol est bien toléré et n'a pas d'effet indésirable important.

8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques

Étant donné que les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui y sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique courante et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables provenant d'études cliniques peuvent être utiles pour la détermination des effets indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux en contexte réel.

Les réactions indésirables, mentionnées au [Tableau 2](#) ci-dessous, ont été observées lors d'études cliniques réalisées auprès de 180 patients atteints de cirrhose biliaire primitive (89 randomisés dans le groupe ursodiol, 91 dans le groupe placebo). Les événements indésirables sont rapportés sans égard à l'affectation des sujets au traitement étudié pendant l'étude. Le [Tableau 2](#) présente les réactions indésirables qui se sont produites 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 thrombocytopenie observés à 12 mois, ainsi que les cas de nausées/vomissements, fièvre et autres effets secondaires n'ont pas été inclus puisqu'ils se sont produits à une fréquence égale ou inférieure à celle relevée dans le groupe placebo.

Tableau 2 : Effets indésirables observés à une fréquence ≥ 1 % lors d'une étude clinique menée auprès de 180 patients

| | Visite à 12 mois | | Visite à 24 mois | |
|--|--------------------------------------|----------------------------|--------------------------------------|----------------------------|
| | AUDC ¹ n = [89] (%) | Placebo n = [91] (%) | AUDC ¹ n = [89] (%) | Placebo n = [91] (%) |
| Troubles de la circulation sanguine et du système lymphatique | | | | |
| Leucopénie | - | - | 2 (2,63) | - |
| Troubles gastro-intestinaux | | | | |
| 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) | - |

¹ AUDC = Acide ursodésoxycholique = ursodiol.

Remarque : Les EI qui, dans le groupe placebo, se sont produits à une fréquence égale ou supérieure à celle observée dans 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 atteints de CBP, quatre sujets avaient chacun présenté un événement indésirable grave (diabète sucré, nodule aux seins et fibrose kystique du sein [2 patients]). Aucune mort n'a toutefois été recensée durant 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 une fréquence ≥ 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 1 000 mg) a abandonné le traitement pour cause de nausées. Les neuf EIAT, sauf l'œsophagite, ont été observés chez des sujets affectés au schéma posologique biquotidien et recevant une dose quotidienne totale de 1 000 mg ou plus.

Tableau 3 : Effets indésirables apparus en cours de traitement (EIAT) à une fréquence ≥ 1 % et observés lors d'une étude clinique regroupant 60 patients atteints de CBP

| Effet indésirable | 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) |
| Granulome | 1 (1,7) |
| Ulcère hémorragique | 1 (1,7) |
| Douleur | 1 (1,7) |
| Troubles hépatobiliaires | |
| Colique biliaire | 1 (1,7) |

| Effet indésirable | EIAT, n (%) |
|---|-------------|
| 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) |
| Fibrose kystique 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 | 1 (1,7) |

| Effet indésirable | EIAT, n (%) |
|-----------------------------|-------------|
| Fièvre miliary | 1 (1,7) |
| Prurit | 3 (5,0) |
| Psoriasis | 1 (1,7) |
| Éruption cutanée | 1 (1,7) |
| Trouble cutané | 2 (3,3) |
| Hypertrophie cutanée | 1 (1,7) |
| Troubles vasculaires | |
| Hypertension | 5 (8,3) |

8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques (< 1 %)

L'analyse des données issues de l'étude menée auprès de 180 patients ([Tableau 2](#)) n'a fait état d'aucun cas d'effets indésirables s'étant produit à une fréquence < 1 % à l'exception des effets indésirables survenus dans le groupe de traitement à une fréquence égale ou supérieure à celle observée dans le groupe placebo. On ne dispose pas de données sur les EIAT survenus à une fréquence < 1 % dans l'étude regroupant 60 patients ([Tableau 3](#)) en raison de la petite taille de l'échantillon.

8.4 Résultats anormaux aux épreuves de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives

Données d'études cliniques

Dans l'étude contrôlée par placebo menée auprès de 180 patients, on a analysé les variations des paramètres hématologiques et biologiques non hépatiques par rapport aux valeurs initiales. Le [Tableau 4](#) et le [Tableau 5](#) présentent les différences statistiquement significatives relevées par rapport aux valeurs du début de l'étude.

Tableau 4 : Paramètres hématologiques : variations par rapport aux valeurs initiales

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

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

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

Une diminution significative ($p < 0,01$) de la numération des leucocytes et des plaquettes dans le groupe AUCD par rapport aux valeurs initiales ainsi qu'une diminution significative ($p < 0,05$) des plaquettes dans le groupe placebo ont été notées. Aucun changement notable n'a été rapporté pour les valeurs de l'hémoglobine.

Tableau 5 : Biochimie clinique : variations par rapport aux valeurs initiales

| | | Valeurs initiales | | Valeurs au terme de l'étude | | Variation par rapport aux valeurs initiales | |
|--|----------------------|---------------------------------|--------------------|-----------------------------|-------------------|---|--------------------------------|
| | | AUCD | Placebo | AUCD | Placebo | AUCD (± 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 (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 | 88 | 89 | 83 | 75 | | |
| 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 : $p = ns$; AUCD contre placebo

b : $p = 0,0001$; AUCD contre placebo

Toutes les valeurs initiales de biochimie clinique non hépatique n'étaient pas statistiquement significatives ($p > 0,05$) entre les groupes AUCD et placebo. Dans le groupe AUCD, 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 ce qui a trait au sodium, au potassium, au phosphore, aux lipoprotéines de haute densité (HDL) et aux anticorps antimitochondries.

8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation

Les effets indésirables qui suivent ont été observés après l'homologation de l'ursodiol et sont présentés par classe d'organe/de système (en ordre alphabétique). Comme ces effets sont rapportés spontanément au sein d'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 : éosinophilie, neutropénie, thrombocytopénie

Troubles cardiaques : palpitations

Troubles gastro-intestinaux : inconfort abdominal, bézoards, chéilite, constipation, vomissements

Troubles généraux et affections au point d'administration : malaise, pyrexie

Troubles hépatobiliaires : jaunisse (ou aggravation d'une jaunisse pré-existante)

Troubles du système immunitaire : œdème de Quincke et œdème laryngé, hypersensibilité au médicament se manifestant, entre autres, par un œdème facial, urticaire

Investigations : présence de sang dans l'urine, perte pondérale, gain pondéral, ALT augmentée, AST augmentée, phosphatases alcalines sanguines élevées, bilirubine sanguine augmentée, γ -GT augmentée, transaminases augmentées. De rares cas de lésions hépatiques graves (des valeurs élevées d'ALT / AST, de phosphatases alcalines, de γ -GTP et de bilirubine totale) ont été rapportés avec ursodiol.

Troubles de l'appareil locomoteur et des tissus conjonctifs : myalgie

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : toux, pneumopathie interstitielle

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : alopecie, dermatite exfoliative, éruption d'origine médicamenteuse, érythème, kératose lichénoïde, réaction de photosensibilité

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Les chélateurs des acides biliaires peuvent entraver les effets d'ursodiol par réduction de l'absorption de l'ursodiol. Les antiacides à base d'aluminium adsorbent les acides biliaires in vitro et pourraient agir de la même manière que les chélateurs des acides biliaires et, par conséquent, s'opposer aux effets d'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 P450 3A sont à prévoir.

9.3 Interactions médicament-comportement

Aucun effet sur le comportement n'a été établi.

9.4 Interactions médicament-médicament

Tableau 6 : Interactions médicament-médicament établies ou potentielles

| Dénomination commune | Source des données | Effet | Commentaire clinique |
|---|--------------------|--|---|
| Chélateurs des acides biliaires (c.-à-d. cholestyramine ou cholestipol) | LP | Réduisent l'absorption de l'ursodiol | Peuvent entraver les effets de l'ursodiol |
| Antiacides à base d'aluminium | LP | Réduisent l'absorption de l'ursodiol Adsorbent les acides biliaires <i>in vitro</i> | On peut s'attendre à ce qu'ils entravent les effets de l'ursodiol |
| Substrats du cytochrome P450 3A tels que la cyclosporine, la nitrendipine et la dapsons | LP | Interactions d'ordre métabolique | Des interactions d'ordre métabolique avec les composés métabolisés par le cytochrome P4503A sont à prévoir. |

Légende : LP = littérature publiée

9.5 Interactions médicament-aliment

Aucune interaction avec des aliments n'a été établie.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Aucune interaction avec des produits à base de plante médicinale n'a été établie.

9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire

Aucun effet sur le résultat des épreuves de laboratoire n'a été établi.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 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 par voie orale d'ursodiol permet d'augmenter cette fraction de manière proportionnelle à la dose pour en faire le principal acide biliaire. Cela a pour effet de remplacer ou de supplanter les acides biliaires hydrophobes endogènes qui tendent à s'accumuler jusqu'à des concentrations toxiques dans les cas de cholestases hépatiques.

En plus du remplacement et du déplacement 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 sur les hépatocytes et les cholangiocytes, et stimulation de la sécrétion biliaire par les hépatocytes et les 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 encore aux deux. La modification de la composition des acides biliaires endogènes induite par l'ursodiol pourrait être le dénominateur commun de ces deux mécanismes.

10.2 Pharmacodynamie

Au cours de l'administration prolongée, l'ursodiol devient un acide biliaire majeur dans la bile et 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.

10.3 Pharmacocinétique

Absorption:

L'ursodiol (AUC) 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 donnée disponible 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 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'UDCA 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-déshydroxylé 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-déshydroxylation 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 3e 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 prolongée 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-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. Toutefois, une telle déficience n'a pas encore été nettement démontrée et est en toute probabilité extrêmement rare, compte tenu de l'expérience clinique de plusieurs milliers d'années-patients avec l'ursodiol.

Élimination

L'élimination de l'ursodiol a principalement lieu dans les selles. Il est vrai que l'excrétion urinaire augmente durant le traitement, mais elle demeure inférieure à 1 %, sauf dans les cas de cholestase hépatique grave.

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

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

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

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

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

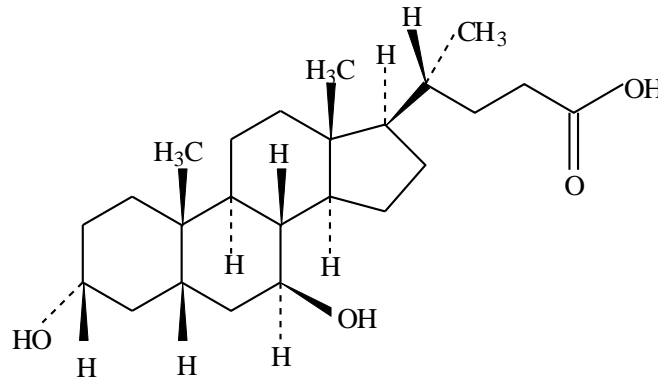
Nom propre : Ursodiol

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

Formule et masse moléculaire : C₂₄H₄₀O₄ et 392,6 g/mol

Masse moléculaire :

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

Point de fusion : 200°C - 205°C

pKa : 6,0

pH : Alcalin

14 ÉTUDES CLINIQUES

14.1 Études cliniques par indication

Cirrhose biliaire primitive (CBP)

Tableau 7 : Résumé des données démographiques dans les études cliniques sur la cirrhose biliaire primitive (CBP)

| Étude | Plan de l'étude | Posologie, voie d'administration et durée | Nombre de sujets (n) | Âge moyen (Plage) | Sexe |
|----------------------|--|--|--|---|--|
| Étude américaine | multicentrique, randomisée, à double insu et contrôlée par placebo | 13 à 15 mg/kg/jour fractionnés en 4 doses (n = 89), ou placebo (n = 91), 2 ans | 180 patients atteints de CBP | 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 atteints de CBP | 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 chez qui la cirrhose biliaire a été confirmée par examen histologique | AUDC : 55 (± 1) placebo : 57 (± 1) | AUDC : 4 H/72 F placebo : 8 H/73 F |

¹ AUDC = Acide ursodéoxycholique

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 : mort 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.

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). 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.

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

Résultats des études

Tableau 8 : Analyse du paramètre d'efficacité principal dans les études cliniques sur la cirrhose biliaire primitive (CBP) – Étude canadienne et étude américaine

| Paramètre d'évaluation principal : l'échec du traitement | |
|---|--|
| Étude américaine* | |
| Placebo (n = 91) Ursodiol (13 à 15 mg/kg/jour) (n = 89) | <ul style="list-style-type: none"> • La fréquence des échecs thérapeutiques était significativement réduite dans le groupe ursodiol, comparativement au groupe placebo. • 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). • 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, AST (SGOT), phosphatase alcaline et IgM. |
| Étude canadienne** | |
| Placebo (n = 111) Ursodiol (14 mg/kg/jour) (n = 111) | <ul style="list-style-type: none"> • Une différence statistiquement significative a été observée 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. |

Définition de l'échec du traitement

***Étude américaine :** L'échec du traitement a été défini en ces termes : mort 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.

****Étude canadienne :** 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.

Tableau 9 : Analyse du paramètre d'efficacité principal dans les études cliniques sur la cirrhose biliaire primitive (CBP) – Étude multinationale

| Étude multinationale* | | | |
|--|--|----------------------------|------------------|
| Après 2 ans : | | | |
| | Ursodiol 13 à 15mg/kg/jour (n = 72) | Placebo (n = 73) | Valeur p |
| N ^{bre} de patients chez qui le traitement a échoué : | 6 | 13 | <i>p</i> < 0,01 |
| Après 4 ans : | | | |
| Taux d'échec du traitement : | 12 % | 26 % | <i>p</i> < 0,001 |
| Greffe du foie | 2 patients | 12 patients | <i>p</i> < 0,001 |
| Survie | 5 morts | 7 morts | |

*Étude multinationale : L'échec du traitement était défini comme le doublement du taux de bilirubine (> 70 mcml/L) ou la survenue de complications graves (ascites ou saignements variqueux) ou d'un événement indésirable.

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 par 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 résultat au test de Mayo évaluant les risques (*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 résultat moyen de l'examen histologique (*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.

Tableau 10 : Analyse combinée dans les études cliniques sur la cirrhose biliaire primitive (CBP)

| Analyse combinée | | | |
|---|---|----------------------|------------------|
| | Ursodiol (13 à 15 mg/kg/jour) (n = 273) | Placebo (n = 275) | Valeur <i>p</i> |
| Patients qui n'ont pas survécu ou n'ont pas eu besoin d'une greffe du foie* | 47 | 68 | - |
| Survie sans greffe | 3,66 ans | 3,45 ans | <i>p</i> = 0,014 |
| Réduction du risque de mort ou de greffe | 32 % | 11 % | - |

Acide ursodésoxycholique à une forte dose non approuvée comme traitement de la cholangite sclérosante primitive (CSP) : Au cours d'une récente étude clinique, 150 patients adultes atteints de cholangite sclérosante primitive (CSP) ont été inscrits à une étude randomisée contrôlée 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. 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 chez des patients atteints de CSP n'a pas prolongé la survie et a été associé à une fréquence accrue d'effets indésirables graves.

14.2 Études comparatives de biodisponibilité

Une étude comparative de biodisponibilité, randomisée, bidirectionnelle et croisée à dose unique avec les comprimés pms-URSODIOL C 250 mg (Pharmascience Inc.) et les comprimés URSO^{MD} 250 mg (Axcan Pharma inc.), a été effectuée auprès d'adultes de sexe masculin en bonne santé sous des conditions à jeun. Les données de biodisponibilité de 22 inclus dans l'analyse statistique sont présentées dans le tableau suivant :

SOMMAIRE DES DONNÉES COMPARATIVES DE BIODISPONIBILITÉ

| Ursodiol (2 X 250 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %) | | | | |
|---|---------------------------|---------------------------|-------------------------------------|-----------------------------|
| Paramètre | Test ¹ | Référence ² | Rapport des moyennes géométriques % | Intervalle de confiance 90% |
| ASC _T (ng.h/mL) | 13073,3 13662,1 (31,9) | 13552,5 14934,3 (51,7) | 96,5 | 83,3 – 111,7 |
| ASC _i (ng.h/mL) | 14061,8 15036,8 (34,2) | 12871,9 14120,3 (37,0) | 109,2 | 94,2 – 126,7 |
| C _{MAX} (ng/mL) | 3299,5 3393,3 (25,3) | 3440,2 3597,5 (29,1) | 95,9 | 83,5 – 110,1 |
| T _{MAX} ³ (h) | 2,00 (66,2) | 2,50 (98,6) | | |
| T _{1/2} ³ (h) | 7,18 (45,1) | 7,96 (52,0) | | |

¹ Comprimés de pms-URSODIOL C(ursodiol), 250 mg (Pharmascience Inc.)

² Comprimés d'URSO^{MD} (ursodiol), 250 mg(Axcan Pharma inc.)

³ Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (CV%) seulement

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale :

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, n'était à l'origine d'aucune mort chez aucune des espèces étudiées. Pour la souris et le chien, la DL50 était > 10 g/kg, tandis qu'elle était > 5 g/kg chez le rat. Les hamsters se sont révélés plus sensibles au médicament que les rats et les chiens, la DL50 chez cette espèce étant > 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 jour pendant cinq semaines à une dose quotidienne de 0,5 à 4,0 g/kg/jour ou par voie intrapéritonéale à raison de doses de 0,0625 à 0,5 g/kg par jour administrées.

Aucune mort n'est survenue dans l'étude sur l'ursodiol 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 recevant 0,5 g/kg dans l'étude sur l'ursodiol administré par la voie intrapéritonéale. La découverte la plus marquante lors de l'autopsie a été 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. On a 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.

Aucune mort n'est survenue 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 indiquaient une diminution du gain pondéral et une augmentation de l'apport hydrique dans le groupe recevant la dose de 4,0 g/kg. Huit rats (dont quatre ayant reçu la dose élevée) sont morts durant l'expérience. Leur mort a été attribuée à des altérations

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 a été administré à des doses de 0,04 et de 0,10 g/kg/jour par voie orale. Aucune mort n'est survenue 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 ont été quotidiennement observés afin de déceler divers signes et symptômes cliniques. Les animaux étaient pesés hebdomadairement. Des prélèvements et des analyses de sang et d'urine étaient effectués à tous les trois mois. Au bout de 52 semaines, les animaux ont été sacrifiés puis autopsiés.

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 ont été considérées comme étant 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. Une nécrose de la paroi gastrique a été 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 ont été observés dans tous les groupes, y compris le groupe témoin. Aucun changement notable n'a été rapporté lors des examens hématologiques, urinaires et électrographiques ni pendant la mesure de la pression artérielle et l'examen du fond de l'œil. Cependant, les concentrations sériques de SGPT, de SGOT et d'ALP ont augmenté de façon significative.

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

Cancérogénicité :

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. En fonction 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 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 maximale recommandée chez l'humain en fonction de 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 ont reçu des doses de 33 à 300 mg/kg/jour, soit de 0,4 à 3,2 fois la dose maximale recommandée chez l'humain en fonction 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 menée 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. Par contre, dans une étude de 32 semaines menée 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 en fonction de 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.

Toxicologie pour la reproduction et le développement :

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, 4,0 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 suivant laquelle 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 maternel ainsi qu'à une diminution du poids moyen des fœtus 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 révélées 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 morts par absorption.

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

17 MONOGRAPHIES DE PRODUIT

1. URSO^{MD} et URSO DS^{MD} (ursodiol en comprimé, USP), numéro de contrôle: 268229, monographie de produit, Aptalis Pharma Canada ULC, 23 février 2023.

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

LISEZ CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

pms--URSODIOL C **Comprimés d'ursodiol**

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre **pms-URSODIOL C** et chaque fois que votre ordonnance est renouvelée. Ce feuillet est un résumé et il ne contient donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce produit. Discutez avec votre professionnel de la santé de votre maladie et de votre traitement et demandez-lui si de nouveaux renseignements sur **pms-URSODIOL C** sont disponibles.

Pourquoi utilise-t-on pms-URSODIOL C ?

pms-URSODIOL C est utilisé pour traiter la cholestase hépatique.

Comment pms-URSODIOL C agissent-ils?

pms-URSODIOL C contient de l'ursodiol (UR-so-DIOL), un acide biliaire naturellement présent en petite quantité dans la bile normale de l'humain.

Une cholestase hépatique survient lorsque la sécrétion et l'écoulement de la bile dans les canaux biliaires du foie diminuent. Lors de la prise de pms-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 écoulement accru de la bile. L'ursodiol a également pour effet de remplacer les acides biliaires toxiques qui sont susceptibles de détruire les tissus du foie.

Quels sont les ingrédients d'pms-URSODIOL C

Ingrédient médicinal : ursodiol

Ingrédients non médicinaux : cellulose microcristalline, glycolate d'amidon sodique, Opadry transparent (hydroxypropylméthylcellulose, polyéthylèneglycol), polyéthylèneglycol, povidone, stéarate de magnésium et sulfate de laureth de sodium.

pms-URSODIOL C se présentent sous la ou les formes pharmaceutiques suivantes :

Comprimés; 250 mg et 500 mg

N'utilisez pas pms-URSODIOL C dans les cas suivants :

- si vous avez une allergie à l'ursodiol ou à tout ingrédient de la préparation;
- si vous avez un blocage du flux biliaire causé par une maladie du foie généralisée;
- si vous avez un blocage complet de l'écoulement de la bile causé par une maladie qui n'est pas un trouble du foie.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre pms-URSODIOL C, afin d'aider à éviter les effets secondaires et d'assurer la bonne utilisation du médicament. Informez votre professionnel de la santé de tous vos problèmes et états de santé, notamment :

- si vous avez déjà pris pms-URSODIOL C 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 qui n'est pas un trouble 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 êtes enceinte, prévoyez le devenir ou si vous allaitez ou envisagez d'allaiter;
- si un autre professionnel de la santé vous prescrit un autre traitement médical, prévenez-le que vous prenez pms-URSODIOL C.

Autres mises en garde

Tests de laboratoire : Pendant le traitement, votre professionnel de la santé pourrait vous demander de passer certains tests, dont une épreuve de la fonction hépatique et un dosage de la bilirubine tous les mois durant les trois mois suivant le début du traitement, puis tous les six mois par la suite.

Bézoards chez les patients présentant un risque de d'obstruction de l'intestin : Un bézoard désigne une accumulation de matières dans l'estomac ou l'intestin pouvant causer une obstruction de l'organe. Le bézoard peut s'accompagner de symptômes tels que des nausées, des vomissements et une douleur au ventre. Le bézoard peut provoquer une obstruction nécessitant une intervention chirurgicale. Cet effet secondaire très rare s'est manifesté chez des patients qui prenaient pms-URSODIOL C et qui présentaient un trouble médical ayant occasionné une obstruction de l'estomac ou de l'intestin (comme une intervention chirurgicale subie précédemment à l'intestin ou la maladie de Crohn).

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous les médicaments et produits de santé que vous prenez, y compris : médicaments d'ordonnance et en vente libre, vitamines, minéraux, suppléments naturels et produits de médecine douce.

Les produits ci-dessous pourraient interagir avec pms-URSODIOL C :

- les médicaments qui réduisent la quantité d'acides biliaires, comme la cholestyramine ou le colestipol;
- les antiacides à base d'aluminium;
- la cyclosporine;
- la dapsonne;
- la nitrendipine.

Comment pms-URSODIOL C s'administrent-ils?

- Prenez pms-URSODIOL C pendant la durée totale du traitement, même si vous commencez à mieux vous sentir.
- Ce médicament ne doit être utilisé qu'en suivant les instructions de votre professionnel de la santé. Suivez les directives de votre professionnel de la santé. Ne modifiez pas la dose et n'abandonnez pas le traitement sans demander l'avis de votre professionnel de la santé.

Dose habituelle

Votre professionnel de la santé vous a prescrit la quantité de pms-URSODIOL C que vous devez prendre chaque jour pour soigner votre problème de santé. La dose quotidienne totale de pms-URSODIOL C doit être fractionnée en 2 à 4 doses prises 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.

Surdose

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

Si vous pensez qu'une personne dont vous vous occupez ou que vous-même avez pris une trop grande quantité de pms-URSODIOL C, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose omise

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

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à pms-URSODIOL C?

Lorsque vous prenez pms-URSODIOL C, vous pourriez présenter des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessous. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires comprennent :

- des étourdissements,
- des maux de tête,
- une indigestion,
- des démangeaisons,
- un gonflement des membres.

| Effets secondaires graves et mesures à prendre | | | |
|---|---|-------------------|---|
| Symptôme ou effet | Consultez votre professionnel de la santé | | Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement |
| | Dans les cas sévères seulement | Dans tous les cas | |
| FRÉQUENT | | | |
| Anémie (réduction du nombre de globules rouges) : fatigue, perte d'énergie, pâleur, essoufflement, faiblesse | | ✓ | |
| Hausse de la glycémie | | ✓ | |
| RARE | | | |
| Obstruction ou occlusion intestinale (blocage qui empêche ou entrave le passage du contenu de l'intestin) : crampes abdominales douloureuses qui peuvent se manifester soudainement, ballonnements, perte d'appétit, douleur intermittente qui finit par durer, nausées et vomissements, constipation ou diarrhée | | | ✓ |
| FRÉQUENCE INCONNUE | | | |
| Gonflement sous-cutané et gonflement de la gorge | | | ✓ |
| Palpitations : battements de cœur rapides, irréguliers ou forts | ✓ | | |
| Eosinophilie (augmentation du nombre de certains globules blancs) : douleur abdominale, éruption cutanée, perte de poids, respiration sifflante | | ✓ | |
| Réaction allergique : difficulté à avaler ou à respirer, respiration sifflante, mal de cœur et vomissements, urticaire ou éruption cutanée, gonflement du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge | | | ✓ |
| Neutropénie (diminution du nombre de certains globules blancs) : infections, fatigue, fièvre, douleurs et symptômes s'apparentant à ceux de la grippe | | ✓ | |
| Maladie pulmonaire interstitielle : essoufflement au repos, toux sèche | | | ✓ |

| Effets secondaires graves et mesures à prendre | | | |
|---|---|-------------------|---|
| Symptôme ou effet | Consultez votre professionnel de la santé | | Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement |
| | Dans les cas sévères seulement | Dans tous les cas | |
| Thrombocytopénie (faible nombre de plaquettes sanguines) : ecchymoses (« bleus ») ou saignement prolongé en cas de blessure, fatigue et faiblesse | | ✓ | |
| Réactions cutanées : inflammation aiguë et desquamation de la peau, rougeur de la peau et lésions de la peau formant des papules (petites bosses dures sur la peau) ou sensibilité à la lumière | | | ✓ |
| Apparition ou aggravation d'une jaunisse : apparence jaunâtre de la peau et du blanc des yeux | | | ✓ |

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire incommodant qui n'est pas mentionné ici ou qui s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- en consultant la page Web sur la déclaration des effets secondaires (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous souhaitez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Conservation

Les comprimés pms-URSODIOL C doit être conservé à température ambiante (entre 15 °C et 30 °C) dans un contenant fermé.

Gardez hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir plus sur pms-URSODIOL C :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patients. 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 en communiquant avec le promoteur, Pharmascience inc., au : 1-888-550-6060.

Le présent feuillet a été rédigé par Pharmascience Inc.

Dernière révision : 11 septembre 2023