

REF: MT973639/18

REG. ISP N° F-9445/16

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

URSOFALK CÁPSULAS 250 mg

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

URSOFALK CÁPSULAS 250 mg

(ÁCIDO URSODESOXICÓLICO)

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE
DEPARTAMENTO AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS
SUBDEPTO. REGISTRO Y AUTORIZACIONES SANITARIAS
OFICINA MODIFICACIONES

27 MAR 2018

N° Ref.: MT973639/18

N° Registro: F-9445/16

Firma Profesional: [Firma]

1. **NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Ursofalk cápsulas 250 mg
Ácido ursodesoxicólico

2. **COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

1 cápsula dura de Ursofalk cápsulas 250 mg contiene 250 mg de ácido ursodesoxicólico como sustancia activa.

Para lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. **FORMA FARMACÉUTICA**

Cápsulas duras.

Apariencia: ~~cápsulas e gelatina blancas, opacas y duras, tamaño 0, conteniendo polvo compacto o gránulos blancos. Según lo autorizado en el registro sanitario.~~

4. **DATOS CLÍNICOS**

4.1 **Indicaciones terapéuticas**

- Para la disolución de cálculos biliares en la vesícula biliar, cuando estos no son mayores a 15 mm ni son opacos a los rayos x. ~~La vesícula biliar debe ser funcionalmente normal y cuando existe alguna funcionalidad de la vesícula.~~
- Para el tratamiento de la cirrosis biliar primaria (CBP) ~~en pacientes sin cirrosis hepática descompensada. Cuando no hay descompensación hepática.~~
- ~~Para el tratamiento de otras enfermedades hepáticas asociadas con colestasis tales como colangitis esclerosante primaria en pacientes sin cirrosis hepática descompensada.~~
- ~~Para el tratamiento de la colestasis asociada con hepatitis crónica, a condición de que la enfermedad subyacente es tratada adecuadamente.~~
- **Hepatitis crónica**
- **Colangitis esclerosante**
- Población pediátrica:
Para el tratamiento del trastorno hepatobiliar asociado con fibrosis quística en niños desde los 6 años de edad.

4.2 **Posología y forma de administración**

Para los pacientes que pesen menos de 47 kg o pacientes que no puedan tragar las cápsulas Ursofalk cápsulas 250 mg, está disponible Ursofalk suspensión 250 mg/5 ml.

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**URSOFALK CÁPSULAS 250 mg**

Se recomienda la siguiente dosis diaria para las diversas indicaciones:

Para la disolución de los cálculos biliares de colesterol

Aprox. 10 mg de ácido ursodesoxicólico por kg de peso corporal, equivalente a:

Hasta 60 kg	2 cápsulas duras
61 - 80 kg	3 cápsulas duras
81 - 100 kg	4 cápsulas duras
Sobre 100 kg	5 cápsulas duras

Las cápsulas duras se deben tragar enteros con un poco de líquido en la noche antes de acostarse. Deben tomarse con regularidad.

El tiempo requerido para la disolución de los cálculos biliares es generalmente de 6-24 meses. Si no hay una reducción en el tamaño de los cálculos biliares después de 12 meses, la terapia no debe continuar.

El éxito del tratamiento se debe comprobar mediante exámenes de ecografía o una radiografía cada 6 meses. En los exámenes de seguimiento, se debe hacer un chequeo para ver si ha ocurrido calcificación de las piedras durante el tratamiento. Si este fuera el caso, el tratamiento debe terminar.

Para el tratamiento de cirrosis biliar primaria (PBC)

La dosis diaria depende del peso corporal, y varía de 3 a 7 cápsulas duras (14 ± 2 mg de ácido ursodesoxicólico por kg de peso corporal). Durante los primeros 3 meses de tratamiento, Ursofalk cápsulas 250 mg debe tomarse en dosis divididas a lo largo del día. Cuando los parámetros de la función hepática mejoran, la dosis diaria puede tomarse una vez al día por la noche.

Peso corporal (kg)	Ursofalk cápsulas 250 mg			
	Primeros 3 meses			Posteriormente
	Mañana	Medio día	Noche	Noche (una vez por día)
47 – 62	1	1	1	3
63 – 78	1	1	2	4
79 – 93	1	2	2	5
94 – 109	2	2	2	6
Sobre 110	2	2	3	7

Las cápsulas duras se deben tragar enteras con líquido suficiente.

Ursofalk cápsulas 250 mg se debe tomar regularmente.

El uso de Ursofalk cápsulas 250 mg en la cirrosis biliar primaria puede continuarse indefinidamente.

En los pacientes con cirrosis biliar primaria, en raros casos, los síntomas clínicos pueden

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**URSOFALK CÁPSULAS 250 mg**

empeorar al inicio del tratamiento, por ejemplo, la comezón puede aumentar. En este caso, la terapia de primera se debe continuar con una cápsula de Ursofalk 250 mg al día, y la dosis a continuación, se incrementa gradualmente (aumento semanal de la dosis diaria por una cápsula dura) hasta que la dosis indicada en el respectivo régimen de dosificación se alcance de nuevo.

Población pediátrica

Niños con fibrosis quística desde los 6 años de edad:

20 mg/kg/día en 2-3 dosis divididas, con un aumento adicional a 30 mg/kg/día si es necesario

Peso corporal PC (kg)	Dosis diaria (mg/kg PC)	Ursofalk capsulas 250 mg		
		Mañana	Mediodía	Noche
20 – 29	17-25	1	--	1
30 – 39	19-25	1	1	1
40 – 49	20-25	1	1	2
50 – 59	21-25	1	2	2
60 – 69	22-25	2	2	2
70 – 79	22-25	2	2	3
80 – 89	22-25	2	3	3
90 – 99	23-25	3	3	3
100 – 109	23-25	3	3	4
>110		3	4	4

4.3 Contraindicaciones

Ursofalk cápsulas 250 mg no debe de utilizarse en pacientes con:

- Inflamación aguda de la vesícula biliar o del tracto biliar.
- Oclusión del tracto biliar (oclusión del conducto biliar común o del conducto cístico).
- Episodios frecuentes de cólicos biliares.
- Cálculos biliares calcificados radio-opacos.
- Contractilidad de la vesícula biliar imposibilitada.
- Hipersensibilidad a los ácidos biliares o a cualquier excipiente del medicamento listados en la sección 6.1.
- Población pediátrica: Portoenterostomía sin éxito o sin recuperación del flujo biliar en niños con atresia biliar.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Ursofalk cápsulas 250 mg debe tomarse bajo supervisión médica.

Durante los 3 primeros meses de tratamiento, los parámetros de la función hepática AST (SGOT), ALT (SPGT) y γ -GT deben ser monitorizados por el médico cada 4 semanas y,

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**URSOFALK CÁPSULAS 250 mg**

después, cada 3 meses. Esto aparte de permitir la identificación de los pacientes tratados de cirrosis biliar primaria que responden y los que no responden, esta monitorización también puede ser capaz de detectar de manera temprana un potencial deterioro hepático, particularmente en el caso de pacientes con cirrosis biliar primaria en estado avanzado.

Quando se utilice para la disolución de los cálculos biliares de colesterol:

Con el fin de evaluar el progreso terapéutico y para detectar a tiempo cualquier calcificación de los cálculos, dependiendo del tamaño del cálculo, se debe visualizar la vesícula biliar (colecistografía oral) con una visión global y de las oclusiones en posición supina y de pie (control por ultrasonidos), 6 a 10 meses después del inicio del tratamiento.

Si la vesícula biliar no puede verse por imágenes de rayos-X, o en casos de cálculos calcificados, contractilidad reducida de la vesícula biliar o frecuentes episodios de cólico biliar, no debe utilizarse Ursofalk cápsulas 250 mg.

Las pacientes mujeres que toman Ursofalk capsulas para la disolución de cálculos biliares deben utilizar un método anticonceptivo no hormonal efectivo, ya que los anticonceptivos hormonales pueden incrementar la litiasis biliar (ver sección 4.5 y 4.6).

Quando se utiliza para el tratamiento de los estados avanzados de cirrosis biliar primaria:

En muy raros casos se ha observado una descompensación de la cirrosis hepática, que revierte parcialmente tras la discontinuación del tratamiento.

En pacientes con PBC, en raros casos, los síntomas clínicos pueden empeorar al inicio del tratamiento, por ejemplo, la comezón puede aumentar. En este caso, la dosis de Ursofalk capsulas se debe reducir y luego incrementar gradualmente de nuevo como se describe en la sección 4.2.

Si se presenta diarrea, la dosis debe reducirse y en caso de diarrea persistente, la terapia debe discontinuarse.

Quando se utiliza para el tratamiento en pacientes con colangitis esclerosante primaria:

A largo plazo el tratamiento en pacientes con colangitis esclerosante primaria con ácido ursodexicólico en dosis altas (28-30 mg/kg/día) se asoció con mayores tasas de eventos adversos graves.

4.5 Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

Ursofalk cápsulas 250 mg no debe ser administrado concomitantemente con colestiramina, colestipol, o antiácidos que contengan hidróxido de aluminio y/o esmectita (óxido de aluminio) ya que estas preparaciones se unen al ácido ursodeoxicólico en el intestino y por tanto inhiben su absorción y eficacia. En el caso de que sea necesario tomar alguna de estas sustancias, su ingestión debe realizarse al menos 2 horas antes o después.

Ursofalk cápsulas puede afectar la absorción de ciclosporina del intestino. En pacientes que reciben tratamiento con ciclosporina, las concentraciones sanguíneas de esta sustancia

REF: MT973639/18

REG. ISP N° F-9445/16

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

URSOFALK CÁPSULAS 250 mg

deben de ser controladas por el médico y de ser necesario ajustar la dosis de ciclosporina.

En casos aislados, Ursofalk cápsulas puede reducir la absorción de ciprofloxacino. En un estudio clínico en voluntarios sanos, el uso concomitante de ácido ursodexicólico (500mg/día) y rosuvastatina (20mg/día) resultó en una leve elevación de los niveles plasmáticos de rosuvastatina. La relevancia clínica de esta interacción y también la de otras estatinas es desconocida.

El ácido ursodeoxicólico ha demostrado reducir las concentraciones plasmáticas máximas (C_{max}) y el área bajo la curva (AUC) del antagonista del calcio nitrendipino en voluntarios sanos. Se recomienda monitorizar de cerca los resultados del uso de nitrendipino y de ácido ursodexicólico. Un aumento de la dosis de nitrendipino puede ser necesario.

Se ha informado de una interacción con una reducción del efecto terapéutico de la dapsona.

Estas observaciones junto con los hallazgos "in vitro" podrían indicar que el ácido ursodeoxicólico tiene potencial para inducir las enzimas del citocromo P450 3A. Sin embargo, estudios clínicos controlados han demostrado, que el ácido ursodeoxicólico no tiene un efecto inductor relevante sobre las enzimas del citocromo P450 3A. La inducción, sin embargo, no se ha observado en un estudio de interacción diseñado con budesonida que es un sustrato conocido del citocromo P450 3A.

Las hormonas estrogénicas y los agentes para disminuir el colesterol sanguíneo tales como clofibrato incrementan la litiasis biliar, que es un efecto contrario al del ácido ursodeoxicólico utilizado para la disolución de los cálculos biliares.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Estudios en animales no mostraron influencia del ácido ursodexicólico sobre la fertilidad (ver sección 5.3). Información en humanos sobre los efectos de la fertilidad después del tratamiento con ácido ursodeoxicólico no se encuentran disponibles.

No existen datos o solo existen datos limitados sobre la utilización de ácido ursodesoxicólico, en mujeres embarazadas particularmente en el primer trimestre. Los estudios en animales han proporcionado evidencia de toxicidad reproductiva de un efecto teratogénico durante la fase temprana de la gestación (ver sección 5.3). Ursofalk cápsulas de 250 mg no debe utilizarse durante el embarazo excepto si fuese claramente necesario. Las mujeres en edad fértil deben ser tratadas sólo si se utilizan métodos anticonceptivos fiables.

Se recomiendan medidas contraceptivas orales no hormonales o bajas en estrógeno. Sin embargo, en los pacientes que tomando Ursofalk cápsulas 250 mg para la de disolución de cálculos biliares, se recomienda enfáticamente el uso de un método anticonceptivo no hormonal ya que los anticonceptivos hormonales orales pueden aumentar la litiasis biliar. La posibilidad de un embarazo debe ser excluida antes de comenzar el tratamiento.

De acuerdo a algunos casos documentados de lactancia materna, los niveles de ácido ursodexicólico en la leche son muy bajos y probablemente no se deben esperar reacciones adversas en lactantes amamantados.

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**URSOFALK CÁPSULAS 250 mg****4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria.**

No han sido observados efectos sobre la capacidad de conducir y usar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

La evaluación de los efectos adversos se basa en los datos de las siguientes frecuencias:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$)

Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)

Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)

Raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)

Muy raros ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Trastornos Gastrointestinales:

En los ensayos clínicos, los informes sobre diarrea o heces pastosas durante la terapia con ácido ursodeoxicólico fueron muy frecuentes.

Durante el tratamiento de la cirrosis biliar primaria, se produjo muy raramente dolor severo en la parte superior derecha del abdomen.

Trastornos Hepatobiliares:

En muy raros casos durante el tratamiento con ácido ursodeoxicólico se puede producir calcificación de los cálculos biliares.

Durante la terapia en estadios avanzados de la cirrosis biliar primaria, se ha observado en muy raros casos, la descompensación de la cirrosis hepática, la cual remitió parcialmente una vez que el tratamiento fue discontinuado.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Muy raramente, puede aparecer urticaria.

4.9 Sobredosificación

En casos de sobredosis puede aparecer diarrea. En general, otros síntomas debidos a la sobredosificación son poco probables, dado que la absorción del ácido ursodeoxicólico disminuye con el incremento de la dosis y, por lo tanto, se excreta más por las heces.

No son necesarias contramedidas específicas y las consecuencias de la diarrea deben ser tratadas sintómicamente con la restauración del equilibrio de fluidos y electrolitos.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**5.1 Propiedades Farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico/Código ATC

Código ATC: A05AA02, preparaciones de ácidos biliares.

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

REF: MT973639/18

REG. ISP N° F-9445/16

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

URSOFALK CÁPSULAS 250 mg

Pequeñas cantidades de ácido ursodesoxicólico se encuentran en la bilis humana.

Tras la administración oral, ésta reduce la saturación de colesterol de la bilis por la inhibición de la absorción del colesterol en el intestino y la disminución de la secreción del mismo por parte de la bilis. Presumiblemente como resultado de la dispersión del colesterol y la formación de cristales líquidos, se produce una disolución gradual de los cálculos biliares de colesterol.

De acuerdo con los conocimientos actuales, el efecto del ácido ursodeoxicólico en las enfermedades hepáticas y colestáticas, se debería a un intercambio relativo de lipófilos, sustancias detergentes y ácidos biliares tóxicos por sustancias hidrofílicas no tóxicas, citoprotectivas y ácido ursodeoxicólico, mejorando la capacidad secretora de hepatocitos y de los procesos inmunoreguladores.

Población pediátrica

Fibrosis quística

Está disponible, a partir de los informes clínicos con experiencia a largo plazo de hasta 10 años y más, el tratamiento con ácido ursodeoxicólico (AUDC) a pacientes pediátricos con fibrosis quística asociada con enfermedad hepatobiliar (CFAHD). Hay evidencia de que el tratamiento con AUDC puede disminuir la proliferación de las vías biliares, detiene la progresión del daño histológico e incluso revierte los cambios hepatobiliares si se da en la etapa temprana de CFAHD. El tratamiento con AUDC debe iniciarse tan pronto como el diagnóstico de CFAHD se hace con el fin de optimizar la eficacia del tratamiento.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Tras la administración oral de ácido ursodeoxicólico, éste se absorbe rápidamente en el yeyuno e íleon superior a través de transporte pasivo y en el íleon terminal a través de transporte activo. La velocidad de absorción es generalmente entre 60-80%. Después de la absorción, el ácido biliar experimenta conjugación hepática casi completa con los aminoácidos glicina y taurina y luego se excreta con la bilis. El aclaramiento por fenómeno de primer paso es de hasta 60%.

Dependiendo de la dosis diaria, trastorno subyacente o condición del hígado, es la cantidad de ácido ursodesoxicólico que se acumula en la bilis. Al mismo tiempo, se observa una disminución relativa de otros ácidos biliares más lipófilos.

Bajo la influencia de las bacterias intestinales, hay una degradación parcial de ácido 7-ceto-litocólico y ácido litocólico. Ácido litocólico es hepatotóxico y causa daños en el parénquima hepático en una serie de especies animales. En los seres humanos, sólo cantidades muy pequeñas son absorbidas, la cual es sulfatada en el hígado y por lo tanto desintoxicado, antes de ser excretado en la bilis y en última instancia en las heces.

La vida media biológica de ácido ursodesoxicólico es 3.5-5.8 días.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

a) Toxicidad aguda

Estudios de toxicidad aguda en animales no han revelado ningún daño tóxico.

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
URSOFALK CÁPSULAS 250 mg

b) Toxicidad crónica

Los estudios de toxicidad subcrónica en monos, demostraron los efectos hepatotóxicos de los grupos que recibieron dosis altas, incluyendo cambios funcionales (por ejemplo, cambios enzimáticos del hígado) y cambios morfológicos, como la proliferación de conductos biliares, focos inflamatorios y necrosis hepatocelular. Estos efectos tóxicos son más probablemente atribuibles al ácido litocólico, un metabolito del ácido ursodeoxicólico, que en los monos -a diferencia de los seres humanos - no se desintoxica. La experiencia clínica confirma que los efectos hepatotóxicos descritos no son de relevancia evidente en los seres humanos.

c) Potencial carcinógeno y mutagénico

Estudios a largo plazo en ratones y ratas no revelaron evidencia de ácido ursodesoxicólico tiene potencial cancerígeno.

In vitro e in vivo, las pruebas de toxicología genética con ácido ursodesoxicólico fueron negativos.

d) Evaluación de la toxicidad

En estudios realizados en ratas, se produjo aplasia de la cola después de una dosis de 2000 mg por kg de peso corporal de ácido ursodeoxicólico. En conejos, no se halló efectos teratogénicos, aunque hubo efectos embriotóxicos (a partir de una dosis de 100 mg por kg de peso corporal). El ácido ursodesoxicólico no tuvo ningún efecto sobre la fertilidad en ratas y no afectó el desarrollo peri/postnatal de la descendencia.

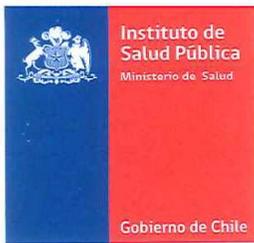
6. DATOS FARMACÉUTICOS**6.1 Lista de excipientes**

~~De acuerdo a la última fórmula aprobada en el Registro Sanitario.~~ **Incorporar lista de excipientes de acuerdo a última fórmula autorizada en el registro sanitario.**

Fecha de revisión del texto: Noviembre 2017, Basado en la información al profesional de Dr. Falk Pharma GmbH Versión Agosto 2016.

Importado en Chile por Laboratorio Biotoscana Farma S.p.A, Los Militares 5001, Piso 12, Las Condes, Santiago.

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL



Nº Ref.:RR999891/18
VEY/DVM/shi

RESOLUCIÓN EXENTA RW Nº 10783/18

Santiago, 30 de mayo de 2018

VISTO ESTOS ANTECEDENTES: la Resolución Exenta RW Nº 6255 de fecha 27 de marzo de 2018, por la que se autorizó nuevo texto de folleto de información al profesional para el producto farmacéutico URSOFALK CÁPSULAS 250 mg, Registro Sanitario Nº F-9445/16, concedido a Laboratorio Biotoscana Farma S.p.A.;

CONSIDERANDO: Que la rectificación solicitada, ha sido motivada por error en la emisión de la resolución de modificación; y

TENIENDO PRESENTE: las disposiciones del artículo 96º del Código Sanitario; el Reglamento del Sistema Nacional de Control de Productos Farmacéutico, aprobado por el Decreto Supremo Nº 3 de 2010 del Ministerio de Salud; en uso de las facultades que me confieren los artículos 59º letra b) y 61º letra b), del Decreto con Fuerza de Ley Nº 1, de 2005 y las facultades delegadas por la Resolución Exenta Nº 292 de 12 de febrero de 2014 del Instituto de Salud Pública de Chile, dicto la siguiente:

R E S O L U C I Ó N

1.- **RECTIFÍCASE** la Resolución Exenta RW Nº 6255 de fecha 27 de marzo de 2018, referencia Nº MT973639, en el siguiente sentido:

Donde dice : Para la disolución de cálculos biliares en la vesícula biliar, cuando estos no son mayores a 15 mm ni son opacos a los rayos x y cuando existe alguna funcionalidad de la vesícula. Para el tratamiento de la cirrosis biliar primaria (CBP) cuando no hay descompensación hepática. Colangitis esclerosante. Hepatitis crónica. Población pediátrica: Para el tratamiento del trastorno hepatobiliar asociado con fibrosis quística en niños desde 6 años de edad.

Debe decir : Para la disolución de cálculos biliares en la vesícula biliar, cuando estos no son mayores a 15 mm ni son opacos a los rayos x. La vesícula debe ser funcionalmente normal. Para el tratamiento de la cirrosis biliar primaria (CBP) en pacientes sin cirrosis hepática descompensada. Para el tratamiento de otras enfermedades hepáticas asociadas con colestasis tales como colangitis esclerosante primaria en pacientes sin cirrosis hepática descompensada. Para el tratamiento de la colestasis asociada a hepatitis crónica, a condición de que la enfermedad subyacente es tratada adecuadamente. Población pediátrica: Para el tratamiento del trastorno hepatobiliar asociado con fibrosis quística en niños desde 6 años de edad.

ANÓTESE Y COMUNÍQUESE

Jefa (S) SUBDEPTO. REGISTRO Y AUTORIZACIONES SANITARIAS
AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS
Guisele Zurich R
Q.F. GUISELA ZURICH RESZCZYNSKI
JEFA (S) SUBDEPARTAMENTO REGISTRO Y AUTORIZACIONES SANITARIAS
DEPARTAMENTO AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS
INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE

DISTRIBUCIÓN:
INTERESADO
UCD

