

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
URSOFALK COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 500 mg
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
URSOFALK COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 500 mg
 (ÁCIDO URSODESOXICÓLICO)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

URSOFALK COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 500 mg
 Ácido ursodeoxicólico

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido de URSOFALK COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 500 mg contiene:
 Ácido Ursodexicólico 500 mg.
 Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos recubiertos, en forma ovoide, blancos biconvexos y ranurados.

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.
- 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 con 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 los 6 años de edad.

4.2. Posología y forma de administración

Para los pacientes que pesen menos de 47 kg o en pacientes que no pueden tragar Ursofalk® 500 mg comprimidos recubiertos, se encuentra disponible cápsulas 250 mg o suspensión 250 mg/5 mL.

La dosis diaria se recomienda lo siguiente para las distintas indicaciones:

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE DEPARTAMENTO AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS SUBDEPTO. REGISTRO Y AUTORIZACIONES SANITARIAS OFICINA MODIFICACIONES	
28 SEP 2017	
Nº Ref.:	MT918747/17
Nº Registro:	F-20106/13
Firma Profesional:	

FOLLETO DE INFORMACIÓN
 AL PROFESIONAL

REF.: MT918747/17

REG. ISP N° F-20106/13

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
URSOFALK COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 500 mg

Para la disolución de los cálculos biliares de colesterol:

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

Hasta 60 Kg	1 comprimido recubierto
61 a 80 Kg	1 ½ comprimidos recubiertos
81 a 100 Kg	2 comprimidos recubiertos
Más de 100 kg	2 ½ comprimidos recubiertos

Los comprimidos recubiertos deben tragarse enteros con líquido suficiente en la noche antes de acostarse. Deben tomarse regularmente.

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 se debe continuar.

El éxito del tratamiento se debe comprobar mediante ecografía o un examen de rayos X cada 6 meses. En los exámenes de seguimiento, debe verificarse si ha existido calcificación de las piedras en el intervalo de tiempo. Si este fuera el caso, el tratamiento debe ser terminado.

Tratamiento de la cirrosis biliar primaria (CBP):

La dosis diaria depende del peso corporal, y va desde 1 ½ a 3 ½ comprimidos recubiertos (14 ± 2 mg de ácido ursodesoxicólico por kg de peso corporal).

Durante los primeros 3 meses de tratamiento UrsOfalk® 500 mg comprimidos recubiertos debe tomarse repartida durante el día. Cuando los parámetros de la función hepática mejoran, la dosis diaria puede tomarse una vez al día por la noche.

Peso (Kg)	UrsOfalk® 500 mg comprimidos recubiertos			
	Primeros 3 meses			Posteriormente
	Mañana	Mediodía	Noche	noche (una vez al día)
47 - 62	½	½	½	1½
63 - 78	½	½	1	2
79 - 93	½	1	1	2½
94 - 109	1	1	1	3
Sobre 110	1	1	1½	3½

Los comprimidos recubiertos deben tragarse con líquido suficiente. Deben tomarse regularmente.

El uso de UrsOfalk® 500 mg comprimidos recubiertos en la cirrosis biliar primaria puede continuarse indefinidamente.

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
URSOFALK COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 500 mg

En los pacientes con cirrosis biliar primaria, se ha observado en muy raros casos, que los síntomas clínicos pueden empeorar al inicio del tratamiento, por ejemplo, la comezón puede aumentar. En este caso, la terapia de primera se debe continuar con la mitad de un Ursofalk® 500 mg comprimidos recubiertos o una cápsula de Ursofalk® (conteniendo 250 mg de ácido ursodexicólico) al día, y la dosis se aumenta gradualmente (incremento semanal de la dosis diaria a la mitad de un comprimido recubiertos, o una cápsula de Ursofalk®) 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 AUCD (mg/kg PC)	Ursofalk 500 mg comprimidos recubiertos		
		Mañana	Mediodía	Noche
20 – 29	17-25	½	--	½
30 – 39	19-25	½	½	½
40 – 49	20-25	½	½	1
50 – 59	21-25	½	1	1
60 – 69	22-25	1	1	1
70 – 79	22-25	1	1	1½
80 – 89	22-25	1	1½	1½
90 – 99	23-25	1½	1½	1½
100 – 109	23-25	1½	1½	2
>110		1½	2	2

4.3. Contraindicaciones

Ursofalk® 500 mg comprimidos recubiertos no debe ser usado en pacientes con:

- Inflamación aguda de la vesícula biliar o vías biliares.
- La oclusión de las vías biliares (obstrucción de la vía biliar o el conducto cístico).
- Frecuentes episodios de cólicos biliar.
- Cálculos biliares radio-opacos, cálculos biliares calcificados.
- Deterioro de la contractibilidad de la vesícula biliar.
- Hipersensibilidad a los ácidos biliares o a cualquier excipiente del medicamento listados en la sección 6.1.

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
URSOFALK COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 500 mg

Población pediátrica

- Portoenterostomía sin éxito o sin recuperación del buen flujo biliar en niños con atresia biliar.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Ursolfalk® 500 mg comprimidos recubiertos 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, después, cada 3 meses. Además de permitir la identificación de los pacientes que responden o no al tratamiento para la cirrosis biliar primaria, este control también permitiría la detección temprana del deterioro hepático potencial, particularmente en los pacientes en estadios avanzados de cirrosis biliar primaria.

Cuando se utiliza para la disolución de los cálculos biliares de colesterol:

Con el fin de evaluar los avances terapéuticos y para la detección oportuna de cualquier calcificación de los cálculos biliares, dependiendo del tamaño de la piedra, la vesícula biliar debe ser visualizada (colecistografía oral) en forma general y en específica de las zonas de oclusión, de pie y en posición supina (ecografía de control), 6 a 10 meses después del comienzo del tratamiento.

Si la vesícula biliar no puede ser visualizada en imágenes de rayos-X, o en casos de cálculos calcificados, deterioro de la contractilidad de la vesícula biliar o episodios frecuentes de cólico biliar, Ursolfalk® 500 mg comprimidos recubiertos no debe ser utilizado.

Las pacientes mujeres que toman Ursolfalk® 500 mg comprimidos recubiertos 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).

Cuando se utiliza para el tratamiento de las fases avanzadas de cirrosis biliar primaria:

En muy raros casos se ha observado descompensación de la cirrosis hepática, que desaparece parcialmente después de discontinuar el 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 Ursolfalk® 500 mg comprimidos recubiertos se debe reducir y luego incrementar gradualmente de nuevo como se describe en la sección 4.2.

Si se produce diarrea, la dosis debe ser reducida y en los casos de diarrea persistente, el tratamiento debe interrumpirse.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
URSOFALK COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 500 mg

Cuando 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. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Ursofalk® 500 mg comprimidos recubiertos 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 inhibiendo su absorción y eficacia. Si el uso de una de estas preparaciones es necesaria, se debe utilizar (tomar) al menos 2 horas antes o después de ingerir Ursofalk® 500 mg comprimidos recubiertos.

Ursofalk® 500 mg comprimidos recubiertos puede afectar la absorción de ciclosporina del intestino. En pacientes que reciben tratamiento con ciclosporina, las concentraciones en sangre de esta sustancia deben de ser chequeadas por el médico y debiendo necesario ajustar la dosis de ciclosporina si es necesario.

En casos aislados, Ursofalk® 500 mg comprimidos recubiertos 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 se ha demostrado que reduce las concentraciones plasmáticas máximas (C_{máx}) 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.

Una interacción con una reducción de los efectos terapéuticos de dapsona también fue informado.

Estas observaciones junto con los hallazgos in vitro de podrían indicar que el ácido ursodeoxicólico tiene potencial para inducir 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 estrógenicas y los agentes reductores del colesterol de la sangre tales como el clofibrato incrementan la secreción hepática de colesterol y por lo tanto puede promover 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

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
URSOFALK COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 500 mg

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 ursodesoxicólico 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. Estudios en animales han mostrado evidencia de toxicidad reproductiva de un efecto teratogénico durante la fase temprana de la gestación (ver sección 5.3). Ursofalk® 500 mg comprimidos recubiertos 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 recomienda utilizar métodos anticonceptivos no hormonales o de baja concentración de estrógeno. Sin embargo, en los pacientes que toman Ursofalk® 500 mg comprimidos recubiertos para la 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 descartada 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.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar maquinaria

No procede, no se ha observado cambios en la habilidad para manejar maquinaria.

4.8. Reacciones adversas

La evaluación de los efectos indeseables tiene la siguientes frecuencia:

Muy Común ($\geq 1/10$)

Común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)

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

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

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

Trastornos Gastrointestinales:

En los ensayos clínicos, informes de heces pastosas o diarrea durante el tratamiento con ácido ursodeoxicólico fueron comunes.

En muy raras ocasiones se reportó dolor abdominal superior derecho severo durante el tratamiento de la cirrosis biliar primaria.

Trastornos Hepatobiliares:

Durante el tratamiento con ácido ursodeoxicólico la calcificación de los cálculos biliares puede ocurrir en casos muy raros.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
URSOFALK COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 500 mg

Durante la tratamiento de las fases avanzadas de la cirrosis biliar primaria, en muy raras ocasiones se ha observado descompensación de la cirrosis hepática, usualmente como una manifestación de regresión después de la suspensión del tratamiento.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:
En muy raras ocasiones puede ocurrir urticaria.

4.9. Sobredosis

Puede aparecer diarrea en casos de sobredosis.

En general, otros síntomas de la sobredosis son poco probables debido a que la absorción del ácido ursodeoxicólico disminuye con el aumento de la dosis y, por lo tanto, más se excreta con las heces.

No son necesarias contramedidas específicas y las consecuencias de la diarrea deben ser tratados sintomáticamente con la restauración del equilibrio de líquidos y electrolitos.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas,

Grupo farmacoterapéutico/Código ATC

Código ATC: A05AA02, preparaciones de ácidos biliares.

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.

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
URSOFALK COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 500 mg

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.

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 negativas.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
URSOFALK COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 500 mg

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. 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**

~~Estearato de magnesio, Polisorbato, Povidona, Celulosa Microcristalina, Sílice coloidal, Crospovidona, Talco, Hipromelosa, Macrogol.~~ De acuerdo a la última fórmula aprobada en el Registro Sanitario.

6.2. Incompatibilidades

No se conocen hasta la fecha.

6.3. Periodo de validez

4 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No almacenar por encima de 25 °C. No dejar al alcance de los Niños.

Fecha de revisión del texto: Marzo 2017, Basado en la información al profesional de Dr. Falk Pharma GmbH Versión Mayo 2014.

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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**