



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

DISPOSICIÓN N° 0198

BUENOS AIRES, 10 ENE 2013

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-017068-12-9 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIO DOMINGUEZ S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada DEXO 150 – DEXO 300 / ACIDO URSODESOXICOLICO 150 mg – ACIDO URSODESOXICOLICO 300 mg, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, 150 mg – 300 mg, aprobada por Certificado N° 47.390.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

Rg



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

DISPOSICIÓN N° **0198**

Que a fojas 55 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada DEXO 150 - DEXO 300 / ACIDO URSODESOXICOLICO 150 mg - ACIDO URSODESOXICOLICO 300 mg, aprobada por Certificado N° 47.390 y Disposición N° 5438/98, propiedad de la firma LABORATORIO DOMINGUEZ S.A., cuyos textos constan de fojas 2 a 53.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 5438/98 los prospectos autorizados por las fojas 2 a 16, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

DISPOSICIÓN N° **0 1 9 8**

disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 47.390 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos y Anexos, gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-017068-12-9

DISPOSICIÓN N° **0 1 9 8**

js

Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

7

PP/



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° **0198** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 47.390 y de acuerdo a lo solicitado por la firma LABORATORIO DOMINGUEZ S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: DEXO 150 - DEXO 300 / ACIDO URSODESOXICOLICO 150 mg - ACIDO URSODESOXICOLICO 300 mg,
Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, 150 mg - 300 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 5438/98.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-014694-97-2.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 5438/98.-	Prospectos de fs. 2 a 53, corresponde desglosar de fs. 2 a 16.-

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma LABORATORIO DOMINGUEZ S.A., Titular del Certificado de



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

Autorización Nº 47.390 en la Ciudad de Buenos Aires, a los
días..... 10 ENE 2013.....,del mes de.....

Expediente Nº 1-0047-0000-017068-12-9

DISPOSICIÓN Nº **0198**

js

Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

PROYECTO DE PROSPECTO

DEXO 150 – DEXO 300

ACIDO URSODESOXICÓLICO 150 mg - ACIDO URSODESOXICÓLICO 300 mg -

Comprimidos recubiertos

Industria Argentina

Venta bajo receta

FÓRMULA: Cada comprimido recubierto contiene:

DEXO 150

Principio activo: Ácido ursodesoxicólico 150 mg.

Excipientes: Almidón 35.74 mg, Lactosa 94.72 mg, Glicolato sódico de almidón 6 mg, Povidona 11.12 mg, Dióxido de silicio coloidal 1.50 mg, Estearato de magnesio 4.05 mg, Kollincoat IR White 11.5 mg, Rojo punzó 4R laca 0.69 mg, Eritrosina laca 0.36 mg, Amarillo ocaso laca 0.58 mg.

Este medicamento contiene eritrosina

DEXO 300

Principio activo: Acido ursodesoxicólico 300 mg.

Excipientes: Almidón 78.83 mg, Lactosa 184.17 mg, Glicolato sódico de almidón 12 mg, Povidona 18 mg, Dióxido de silicio coloidal 3 mg, Estearato de magnesio 8.10 mg, Kollincoat IR White 16.2 mg, Amarillo ocaso laca 0.75 mg.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antilitogénico, litolítico, colerético.

Clasificación ATC: A05A

INDICACIONES

- Para la disolución y prevención de cálculos biliares de colesterol de menos de 20 mm de diámetro que sean radiotransparentes, en pacientes con vesícula biliar funcionando, demostrado por colecistografía.
- Coadyuvante en el tratamiento de la litiasis biliar por litotricia (ondas de choque).
- Gastritis por reflujo biliar.
- Hepatopatías colestásicas.
- Tratamiento de la cirrosis biliar primaria.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

El ácido ursodesoxicólico es un ácido biliar fisiológico de la circulación enterohepática.

- **Efecto anticolelítico:** aunque no se conoce exactamente su mecanismo de acción, se sabe que administrado oralmente se concentra en la bilis y disminuye la saturación del colesterol biliar porque suprime la síntesis hepática y la secreción de colesterol e inhibe su absorción intestinal. La reducción en la saturación del colesterol permite la gradual solubilización del mismo en los cálculos produciendo su eventual disolución.
- **Otros efectos:** el ácido ursodesoxicólico aumenta el flujo biliar. En enfermedades hepáticas crónicas disminuye las propiedades detergentes de las sales biliares y por lo

tanto su citotoxicidad. También puede proteger a las células hepáticas de la acción dañina de los ácidos biliares tóxicos (litocolato, desoxicolato y quenodesoxicolato), cuya concentración aumenta en pacientes con enfermedades hepáticas crónicas.

FARMACOCINÉTICA

- **Absorción:** alrededor del 90% de la dosis administrada se absorbe pasivamente en el intestino delgado.
- **Metabolismo:** pasa a la circulación enterohepática (hay un gran efecto de "primer paso", 50 - 60%) y es rápidamente conjugado por el hígado con glicina y taurina. Los conjugados son secretados en la bilis.
- **Unión a proteínas:** alta.
- **Eliminación:** primariamente fecal; muy pequeñas cantidades son excretadas en la orina.

Las pequeñas cantidades de ácido ursodesoxicólico no absorbido pasan al colon donde sufren degradación bacteriana; el ácido litocólico resultante es parcialmente absorbido por el colon pero es sulfatado en el hígado y rápidamente eliminado en las heces como conjugados sulfolitocolilglicina o sulfolitocolilitaurina.

- **Tiempo para la concentración pico:** 1-3 horas

POSOLOGÍA - MODO DE ADMINISTRACIÓN

Litiasis biliar colesterínica

- Pacientes con peso normal: 8 mg/kg/día, administrados en 1 ó 2 tomas.
- Pacientes con sobrepeso: 10 mg/kg/día, administrados en 1 ó 2 tomas.

Si se administran dos dosis es conveniente administrar la mayor parte de la dosis al acostarse (por ejemplo, 1 comprimido por la mañana y 2 por la noche).

Luego de la disolución de los cálculos debe continuarse la administración de este medicamento durante 3 meses más para garantizar una disolución completa de los mismos.

Gastritis por reflujo biliar - Prevención de la litiasis biliar

Administrar 1-2 comprimidos (150-300 mg) diarios al acostarse, durante 10-14 días.

Hepatopatías colestáticas

La posología óptima está en el orden de 13 a 15 mg/kg/día. Se recomienda aumentar la dosis progresivamente para obtener la posología óptima después de 4 a 8 semanas de tratamiento.

En las hepatopatías colestáticas complicadas con mucoviscidosis, la dosis óptima es del orden de los 20 mg/kg/día.

La dosis diaria se reparte en dos tomas, una a la mañana y otra a la noche, en el momento de acostarse.

Cirrosis biliar primaria: La dosis habitual es de 10 - 15 mg/Kg/día, en 2 a 4 dosis divididas.

Dosis mínima efectiva: 4 mg/kg/día.

CONTRAINDICACIONES

No debe administrarse este medicamento en caso de cólicos hepáticos frecuentes, enfermedades inflamatorias del hígado, intestino delgado, colon, estómago y páncreas u otras afecciones que puedan alterar el circuito enterohepático. Obstrucción completa o parcial del colédoco. Insuficiencia renal marcada. Ayuno. Alteraciones crónicas de la función hepática. Hipersensibilidad a éste o a otros ácidos biliares. Úlcera gástrica o duodenal. Embarazo. Lactancia.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

La disolución de los cálculos puede requerir entre 6 meses y 2 años.

Durante el tratamiento se deben realizar controles de las enzimas hepáticas cada cuatro semanas al principio y luego cada 3 meses.

Los resultados del tratamiento deben controlarse periódicamente mediante colecistografía o exámenes del tracto biliar por ultrasonido, cada 3-6 meses.

Si no se observa reducción en el tamaño de los cálculos al finalizar el primer período de 12 meses de tratamiento, no debe continuarse con el mismo.

El tratamiento primario no debe prolongarse más de 24 meses.

Durante el tratamiento evitar los regímenes hipercalóricos y ricos en colesterol al igual que todas las sustancias que puedan aumentar la eliminación biliar de colesterol (estrógenos, anticonceptivos orales, ciertos hipolipemiantes). Evitar el uso de productos potencialmente hepatotóxicos.

Las mujeres en edad fértil que sigan un tratamiento con esta droga, deben emplear un método anticonceptivo no hormonal para evitar posibles riesgos.

Sensibilidad cruzada: los pacientes sensibles a productos que contienen otros ácidos biliares también pueden ser sensibles a este medicamento.

DEXO 150 contiene eritrosina como colorante.

Embarazo - Lactancia: aunque no hay estudios bien controlados en humanos, no puede descartarse la posibilidad de que el ácido ursodesoxicólico produzca daño fetal por lo que no se recomienda su uso durante el embarazo. Si la paciente queda embarazada durante el tratamiento, éste debe interrumpirse inmediatamente.

También se contraíndica el uso de este medicamento durante la lactancia aunque no se sabe si la droga pasa a la leche materna y no se han descrito problemas en humanos.

Pediatría: no se ha establecido la seguridad y efectividad del tratamiento con ácido ursodesoxicólico en niños.

Geriatría: no se han realizado estudios apropiados que relacionen la edad con los efectos del ácido ursodesoxicólico en la población geriátrica. No obstante, no es de esperar que se produzcan problemas específicos que limiten la utilidad de este medicamento.

Tratamiento de las hepatopatías colestáticas

- En los pacientes con cirrosis complicada con insuficiencia hepatocelular o de colestasis alta (bilirrubinemia mayor de 200 $\mu\text{moles/L}$) se debe controlar la función hepática y, si es posible, la concentración sérica de ácidos biliares.

- En caso de colestasis complicada con prurito, la posología del ácido ursodesoxicólico será progresivamente creciente comenzando el tratamiento con dosis de 300 mg/día. En esta situación es posible y deseable la coadministración de colestiramina cuidando que esta última sea administrada a distancia del ácido ursodesoxicólico.

Carcinogenicidad - tumorigenicidad: los estudios en ratas con instilación rectal de ácido litocólico y otros metabolitos de ursodiol y quenodiol no demostraron tumorigenicidad excepto que se coadministran con sustancias carcinogénicas.

Los estudios epidemiológicos sugieren que los ácidos biliares pueden estar involucrados en la patogénesis del cáncer de colon humano en pacientes sometidos a colecistectomía pero faltan evidencias concluyentes al respecto.

Interacciones medicamentosas: los secuestrantes de los ácidos biliares como la colestiramina y el colestipol y los antiácidos que contengan aluminio, pueden interferir con la acción de este medicamento reduciendo su absorción.

Los estrógenos, los anticonceptivos orales, la neomicina y los hipolipemiantes (especialmente el clofibrate) aumentan la secreción hepática de colesterol y favorecen la formación de cálculos de colesterol; por lo tanto, pueden interactuar con la efectividad de este medicamento. Evitar la asociación con drogas que puedan ser potencialmente nocivas para el hígado.

Alteraciones de los valores de laboratorio: pueden estar aumentadas o disminuidas las concentraciones séricas de las enzimas hepáticas.

Monitoreo de los pacientes: es especialmente importante la determinación de la función hepática (SGOT y SGPT) antes de la iniciación del tratamiento para descartar una enfermedad hepática preexistente y también durante el mismo.

Se recomienda realizar ultrasonografías antes del tratamiento para determinar la presencia de cálculos biliares y a intervalos de 6 meses durante el primer año de tratamiento para controlar su disolución; también se lo recomienda después de la disolución de los cálculos para el monitoreo de posibles recurrencias.

EFECTOS ADVERSOS

A las dosis terapéuticas, el ácido ursodesoxicólico produce muy pocos efectos colaterales. En tratamientos prolongados con dosis altas puede presentarse aceleración del tránsito intestinal; los casos de diarrea son raros.

En algunos individuos con una reducción congénita o adquirida de la capacidad para sulfatar el ácido litocólico, puede estar aumentado el riesgo de daño hepático.

Puede producir reacciones alérgicas.

SOBREDOSIFICACIÓN

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666 / 2247.
- Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777.

En caso de ingestión masiva accidental el principal síntoma es la aparición de diarrea que debe ser tratada sintomáticamente.

El tratamiento recomendado en caso de sobredosis incluye:

- Lavado gástrico con por lo menos 1 litro de suspensión de carbón o colestiramina.
- Administración oral de 50 ml de suspensión de hidróxido de aluminio.
- Control rutinario de la función hepática.

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

El éxito del tratamiento depende, en gran parte, de la cooperación del paciente quien sólo excepcionalmente experimentará algún ligero malestar.

Antes de usar este medicamento

Las condiciones que afectan especialmente el uso de este medicamento son:

- Sensibilidad al ácido ursodesoxicólico o a otros ácidos biliares.
- Existencia de otros problemas médicos, especialmente complicaciones de cálculos.

Uso apropiado del medicamento

- Para lograr un efecto terapéutico óptimo, tome este medicamento con las comidas.
- Evite el sobrepeso.
- Ingiera una dieta con bajo contenido de colesterol.
- Ingiera pequeñas cantidades de alimentos con bajas calorías durante el día para evitar largos períodos de tiempo sin alimentación.
- Cumpla con el tratamiento completo; la disolución de los cálculos puede requerir entre 6 meses y 2 años de uso continuo de este producto. No interrumpa el

tratamiento hasta que el médico se lo indique aunque ya hayan desaparecido los cálculos.

- Tome los comprimidos regularmente como se lo indicó su médico.
- Si omitió una dosis tómela tan pronto como sea posible o duplique la dosis siguiente.
- Toda interrupción del tratamiento durante 3 a 4 semanas significa el retorno a las condiciones de sobresaturación de la bilis y aumenta la duración total del tratamiento.
- Mantenga este medicamento entre 15°C y 30°C, en su envase original.

Precauciones mientras usa este medicamento

- Visite regularmente a su médico para controlar los progresos. Durante el tratamiento pueden solicitarse análisis de laboratorio.
- No use agentes hipolipemiantes del tipo del clofibrate.
- Evite los antiácidos que contengan aluminio; pueden interferir con la absorción de este medicamento.
- CONSULTE A SU MÉDICO y notifíquelo inmediatamente si se le presentan síntomas de colecistitis aguda: dolor en la boca del estómago y lado derecho del abdomen con irradiación a espalda y al hombro del mismo lado, que no calma con analgésicos habituales; latidos cardíacos acelerados; escalofríos; pequeña elevación de la temperatura; malestar abdominal agudo.
- Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas.

PRESENTACIÓN

DEXO 150: envases conteniendo 20, 50, 100, 500 y 1000 comprimidos siendo los dos últimos de uso exclusivo de hospitales.

DEXO 300: envases conteniendo 20, 30, 50, 100, 500 y 1000 comprimidos siendo los dos últimos de uso exclusivo de hospitales.

Conservar entre 15 y 30 °C, en su envase original.

Mantener fuera del alcance de los niños.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 47.390.

Directora Técnica: Sandra Carina Rismondo, Farmacéutica.

Revisión:--/--/--.

13

PROYECTO DE PROSPECTO

DEXO 150 - DEXO 300

ACIDO URSODESOXICÓLICO 150 mg - ACIDO URSODESOXICÓLICO 300 mg -

Comprimidos recubiertos

Industria Argentina

Venta bajo receta

FÓRMULA: Cada comprimido recubierto contiene:

DEXO 150

Principio activo: Ácido ursodesoxicólico 150 mg.

Excipientes: Almidón 35.74 mg, Lactosa 94.72 mg, Glicolato sódico de almidón 6 mg, Povidona 11.12 mg, Dióxido de silicio coloidal 1.50 mg, Estearato de magnesio 4.05 mg, Kollincoat IR White 11.5 mg, Rojo punzó 4R Iaca 0.69 mg, Eritrosina Iaca 0.36 mg, Amarillo ocase Iaca 0.58 mg.

Este medicamento contiene eritrosina

DEXO 300

Principio activo: Ácido ursodesoxicólico 300 mg.

Excipientes: Almidón 78.83 mg, Lactosa 184.17 mg, Glicolato sódico de almidón 12 mg, Povidona 18 mg, Dióxido de silicio coloidal 3 mg, Estearato de magnesio 8.10 mg, Kollincoat IR White 16.2 mg, Amarillo ocase Iaca 0.75 mg.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antilítogénico, litolítico, colerético.

Clasificación ATC: A05A

INDICACIONES

- Para la disolución y prevención de cálculos biliares de colesterol de menos de 20 mm de diámetro que sean radiotransparentes, en pacientes con vesícula biliar funcionando, demostrado por colecistografía.
- Coadyuvante en el tratamiento de la litiasis biliar por litotricia (ondas de choque).
- Gastritis por reflujo biliar.
- Hepatopatías colestásicas.
- Tratamiento de la cirrosis biliar primaria.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

El ácido ursodesoxicólico es un ácido biliar fisiológico de la circulación enterohepática.

- **Efecto anticolelítico:** aunque no se conoce exactamente su mecanismo de acción, se sabe que administrado oralmente se concentra en la bilis y disminuye la saturación del colesterol biliar porque suprime la síntesis hepática y la secreción de colesterol e inhibe su absorción intestinal. La reducción en la saturación del colesterol permite la gradual solubilización del mismo en los cálculos produciendo su eventual disolución.
- **Otros efectos:** el ácido ursodesoxicólico aumenta el flujo biliar. En enfermedades hepáticas crónicas disminuye las propiedades detergentes de las sales biliares y por lo

tanto su citotoxicidad. También puede proteger a las células hepáticas de la acción dañina de los ácidos biliares tóxicos (litocolato, desoxicolato y quenodesoxicolato), cuya concentración aumenta en pacientes con enfermedades hepáticas crónicas.

FARMACOCINÉTICA

- **Absorción:** alrededor del 90% de la dosis administrada se absorbe pasivamente en el intestino delgado.
- **Metabolismo:** pasa a la circulación enterohepática (hay un gran efecto de "primer paso", 50 - 60%) y es rápidamente conjugado por el hígado con glicina y taurina. Los conjugados son secretados en la bilis.
- **Unión a proteínas:** alta.
- **Eliminación:** primariamente fecal; muy pequeñas cantidades son excretadas en la orina.

Las pequeñas cantidades de ácido ursodesoxicólico no absorbido pasan al colon donde sufren degradación bacteriana; el ácido litocólico resultante es parcialmente absorbido por el colon pero es sulfatado en el hígado y rápidamente eliminado en las heces como conjugados sulfolitocolilglicina o sulfolitocolilitaurina.

- **Tiempo para la concentración pico:** 1-3 horas

POSOLOGÍA - MODO DE ADMINISTRACIÓN

Litiasis biliar colesterínica

- Pacientes con peso normal: 8 mg/kg/día, administrados en 1 ó 2 tomas.
- Pacientes con sobrepeso: 10 mg/kg/día, administrados en 1 ó 2 tomas.

Si se administran dos dosis es conveniente administrar la mayor parte de la dosis al acostarse (por ejemplo, 1 comprimido por la mañana y 2 por la noche).

Luego de la disolución de los cálculos debe continuarse la administración de este medicamento durante 3 meses más para garantizar una disolución completa de los mismos.

Gastritis por reflujo biliar - Prevención de la litiasis biliar

Administrar 1-2 comprimidos (150-300 mg) diarios al acostarse, durante 10-14 días.

Hepatopatías colestáticas

La posología óptima está en el orden de 13 a 15 mg/kg/día. Se recomienda aumentar la dosis progresivamente para obtener la posología óptima después de 4 a 8 semanas de tratamiento.

En las hepatopatías colestáticas complicadas con mucoviscidosis, la dosis óptima es del orden de los 20 mg/kg/día.

La dosis diaria se reparte en dos tomas, una a la mañana y otra a la noche, en el momento de acostarse.

Cirrosis biliar primaria: La dosis habitual es de 10 - 15 mg/Kg/día, en 2 a 4 dosis divididas.

Dosis mínima efectiva: 4 mg/kg/día.

CONTRAINDICACIONES

No debe administrarse este medicamento en caso de cólicos hepáticos frecuentes, enfermedades inflamatorias del hígado, intestino delgado, colon, estómago y páncreas u otras afecciones que puedan alterar el circuito enterohepático. Obstrucción completa o parcial del colédoco. Insuficiencia renal marcada. Ayuno. Alteraciones crónicas de la función hepática. Hipersensibilidad a éste o a otros ácidos biliares. Úlcera gástrica o duodenal. Embarazo. Lactancia.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

La disolución de los cálculos puede requerir entre 6 meses y 2 años.

Durante el tratamiento se deben realizar controles de las enzimas hepáticas cada cuatro semanas al principio y luego cada 3 meses.

Los resultados del tratamiento deben controlarse periódicamente mediante colecistografía o exámenes del tracto biliar por ultrasonido, cada 3-6 meses.

Si no se observa reducción en el tamaño de los cálculos al finalizar el primer período de 12 meses de tratamiento, no debe continuarse con el mismo.

El tratamiento primario no debe prolongarse más de 24 meses.

Durante el tratamiento evitar los regímenes hipercalóricos y ricos en colesterol al igual que todas las sustancias que puedan aumentar la eliminación biliar de colesterol (estrógenos, anticonceptivos orales, ciertos hipolipemiantes). Evitar el uso de productos potencialmente hepatotóxicos.

Las mujeres en edad fértil que sigan un tratamiento con esta droga, deben emplear un método anticonceptivo no hormonal para evitar posibles riesgos.

Sensibilidad cruzada: los pacientes sensibles a productos que contienen otros ácidos biliares también pueden ser sensibles a este medicamento.

DEXO 150 contiene eritrosina como colorante.

Embarazo - Lactancia: aunque no hay estudios bien controlados en humanos, no puede descartarse la posibilidad de que el ácido ursodesoxicólico produzca daño fetal por lo que no se recomienda su uso durante el embarazo. Si la paciente queda embarazada durante el tratamiento, éste debe interrumpirse inmediatamente.

También se contraindica el uso de este medicamento durante la lactancia aunque no se sabe si la droga pasa a la leche materna y no se han descrito problemas en humanos.

Pediatría: no se ha establecido la seguridad y efectividad del tratamiento con ácido ursodesoxicólico en niños.

Geriatría: no se han realizado estudios apropiados que relacionen la edad con los efectos del ácido ursodesoxicólico en la población geriátrica. No obstante, no es de esperar que se produzcan problemas específicos que limiten la utilidad de este medicamento.

Tratamiento de las hepatopatías colestáticas

- En los pacientes con cirrosis complicada con insuficiencia hepatocelular o de colestasis alta (bilirrubinemia mayor de 200 μ moles/L) se debe controlar la función hepática y, si es posible, la concentración sérica de ácidos biliares.

- En caso de colestasis complicada con prurito, la posología del ácido ursodesoxicólico será progresivamente creciente comenzando el tratamiento con dosis de 300 mg/día.

En esta situación es posible y deseable la coadministración de colestiramina cuidando que esta última sea administrada a distancia del ácido ursodesoxicólico.

Carcinogenicidad - tumorigenicidad: los estudios en ratas con instilación rectal de ácido litocólico y otros metabolitos de ursodiol y quenodiol no demostraron tumorigenicidad excepto que se coadministran con sustancias carcinogénicas.

Los estudios epidemiológicos sugieren que los ácidos biliares pueden estar involucrados en la patogénesis del cáncer de colon humano en pacientes sometidos a colecistectomía pero faltan evidencias concluyentes al respecto.

Interacciones medicamentosas: los secuestrantes de los ácidos biliares como la colestiramina y el colestipol y los antiácidos que contengan aluminio, pueden interferir con la acción de este medicamento reduciendo su absorción.

RS

10

Los estrógenos, los anticonceptivos orales, la neomicina y los hipolipemiantes (especialmente el clofibrate) aumentan la secreción hepática de colesterol y favorecen la formación de cálculos de colesterol; por lo tanto, pueden interactuar con la efectividad de este medicamento. Evitar la asociación con drogas que puedan ser potencialmente nocivas para el hígado.

Alteraciones de los valores de laboratorio: pueden estar aumentadas o disminuidas las concentraciones séricas de las enzimas hepáticas.

Monitoreo de los pacientes: es especialmente importante la determinación de la función hepática (SGOT y SGPT) antes de la iniciación del tratamiento para descartar una enfermedad hepática preexistente y también durante el mismo.

Se recomienda realizar ultrasonografías antes del tratamiento para determinar la presencia de cálculos biliares y a intervalos de 6 meses durante el primer año de tratamiento para controlar su disolución; también se lo recomienda después de la disolución de los cálculos para el monitoreo de posibles recurrencias.

EFFECTOS ADVERSOS

A las dosis terapéuticas, el ácido ursodesoxicólico produce muy pocos efectos colaterales. En tratamientos prolongados con dosis altas puede presentarse aceleración del tránsito intestinal; los casos de diarrea son raros.

En algunos individuos con una reducción congénita o adquirida de la capacidad para sulfatar el ácido litocólico, puede estar aumentado el riesgo de daño hepático.

Puede producir reacciones alérgicas.

SOBREDOSIFICACIÓN

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666 / 2247.

- Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777.

En caso de ingestión masiva accidental el principal síntoma es la aparición de diarrea que debe ser tratada sintomáticamente.

El tratamiento recomendado en caso de sobredosis incluye:

- Lavado gástrico con por lo menos 1 litro de suspensión de carbón o colestiramina.

- Administración oral de 50 ml de suspensión n de hidróxido de aluminio.

- Control rutinario de la función hepática.

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

El éxito del tratamiento depende, en gran parte, de la cooperación del paciente quien sólo excepcionalmente experimentará algún ligero malestar.

Antes de usar este medicamento

Las condiciones que afectan especialmente el uso de este medicamento son:

- Sensibilidad al ácido ursodesoxicólico o a otros ácidos biliares.

- Existencia de otros problemas médicos, especialmente complicaciones de cálculos.

Uso apropiado del medicamento

- Para lograr un efecto terapéutico óptimo, tome este medicamento con las comidas.

- Evite el sobrepeso.

- Ingiera una dieta con bajo contenido de colesterol.

- Ingiera pequeñas cantidades de alimentos con bajas calorías durante el día para evitar largos períodos de tiempo sin alimentación.

- Cumpla con el tratamiento completo; la disolución de los cálculos puede requerir entre 6 meses y 2 años de uso continuo de este producto. No interrumpa el

2/

tratamiento hasta que el médico se lo indique aunque ya hayan desaparecido los cálculos.

- Tome los comprimidos regularmente como se lo indicó su médico.
- Si omitió una dosis tómela tan pronto como sea posible o duplique la dosis siguiente.
- Toda interrupción del tratamiento durante 3 a 4 semanas significa el retorno a las condiciones de sobresaturación de la bilis y aumenta la duración total del tratamiento.
- Mantenga este medicamento entre 15°C y 30°C, en su envase original.

Precauciones mientras usa este medicamento

- Visite regularmente a su médico para controlar los progresos. Durante el tratamiento pueden solicitarse análisis de laboratorio.
- No use agentes hipolipemiantes del tipo del clofibrate.
- Evite los antiácidos que contengan aluminio; pueden interferir con la absorción de este medicamento.
- CONSULTE A SU MÉDICO y notifíquelo inmediatamente si se le presentan síntomas de colecistitis aguda: dolor en la boca del estómago y lado derecho del abdomen con irradiación a espalda y al hombro del mismo lado, que no calma con analgésicos habituales; latidos cardíacos acelerados; escalofríos; pequeña elevación de la temperatura; malestar abdominal agudo.
- Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas.

PRESENTACIÓN

DEXO 150: envases conteniendo 20, 50, 100, 500 y 1000 comprimidos siendo los dos últimos de uso exclusivo de hospitales.

DEXO 300: envases conteniendo 20, 30, 50, 100, 500 y 1000 comprimidos siendo los dos últimos de uso exclusivo de hospitales.

Conservar entre 15 y 30 °C, en su envase original.

Mantener fuera del alcance de los niños.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 47.390.

Directora Técnica: Sandra Carina Rismondo, Farmacéutica.

Revisión:--/--/--.

PROYECTO DE PROSPECTO

DEXO 150 - DEXO 300

ACIDO URSODESOXICÓLICO 150 mg - ACIDO URSODESOXICÓLICO 300 mg -

Comprimidos recubiertos

Industria Argentina

Venta bajo receta

FÓRMULA: Cada comprimido recubierto contiene:

DEXO 150

Principio activo: Ácido ursodesoxicólico 150 mg.

Excipientes: Almidón 35.74 mg, Lactosa 94.72 mg, Glicolato sódico de almidón 6 mg, Povidona 11.12 mg, Dióxido de silicio coloidal 1.50 mg, Estearato de magnesio 4.05 mg, Kollincoat IR White 11.5 mg, Rojo punzó 4R laca 0.69 mg, Eritrosina laca 0.36 mg, Amarillo ocase laca 0.58 mg.

Este medicamento contiene eritrosina

DEXO 300

Principio activo: Ácido ursodesoxicólico 300 mg.

Excipientes: Almidón 78.83 mg, Lactosa 184.17 mg, Glicolato sódico de almidón 12 mg, Povidona 18 mg, Dióxido de silicio coloidal 3 mg, Estearato de magnesio 8.10 mg, Kollincoat IR White 16.2 mg, Amarillo ocase laca 0.75 mg.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antilitogénico, litolítico, colerético.

Clasificación ATC: A05A

INDICACIONES

- Para la disolución y prevención de cálculos biliares de colesterol de menos de 20 mm de diámetro que sean radiotransparentes, en pacientes con vesícula biliar funcionando, demostrado por colecistografía.
- Coadyuvante en el tratamiento de la litiasis biliar por litotricia (ondas de choque).
- Gastritis por reflujo biliar.
- Hepatopatías colestásicas.
- Tratamiento de la cirrosis biliar primaria.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

El ácido ursodesoxicólico es un ácido biliar fisiológico de la circulación enterohepática.

- **Efecto anticolelítico:** aunque no se conoce exactamente su mecanismo de acción, se sabe que administrado oralmente se concentra en la bilis y disminuye la saturación del colesterol biliar porque suprime la síntesis hepática y la secreción de colesterol e inhibe su absorción intestinal. La reducción en la saturación del colesterol permite la gradual solubilización del mismo en los cálculos produciendo su eventual disolución.

- **Otros efectos:** el ácido ursodesoxicólico aumenta el flujo biliar. En enfermedades hepáticas crónicas disminuye las propiedades detergentes de las sales biliares y por lo

tanto su citotoxicidad. También puede proteger a las células hepáticas de la acción dañina de los ácidos biliares tóxicos (litocolato, desoxicolato y quenodesoxicolato), cuya concentración aumenta en pacientes con enfermedades hepáticas crónicas.

FARMACOCINÉTICA

- **Absorción:** alrededor del 90% de la dosis administrada se absorbe pasivamente en el intestino delgado.

- **Metabolismo:** pasa a la circulación enterohepática (hay un gran efecto de "primer paso", 50 - 60%) y es rápidamente conjugado por el hígado con glicina y taurina. Los conjugados son secretados en la bilis.

- **Unión a proteínas:** alta.

- **Eliminación:** primariamente fecal; muy pequeñas cantidades son excretadas en la orina.

Las pequeñas cantidades de ácido ursodesoxicólico no absorbido pasan al colon donde sufren degradación bacteriana; el ácido litocólico resultante es parcialmente absorbido por el colon pero es sulfatado en el hígado y rápidamente eliminado en las heces como conjugados sulfolitocolilglicina o sulfolitocoliltaurina.

- **Tiempo para la concentración pico:** 1-3 horas

POSOLOGÍA - MODO DE ADMINISTRACIÓN

Litiasis biliar colesterínica

- Pacientes con peso normal: 8 mg/kg/día, administrados en 1 ó 2 tomas.

- Pacientes con sobrepeso: 10 mg/kg/día, administrados en 1 ó 2 tomas.

Si se administran dos dosis es conveniente administrar la mayor parte de la dosis al acostarse (por ejemplo, 1 comprimido por la mañana y 2 por la noche).

Luego de la disolución de los cálculos debe continuarse la administración de este medicamento durante 3 meses más para garantizar una disolución completa de los mismos.

Gastritis por reflujo biliar - Prevención de la litiasis biliar

Administrar 1-2 comprimidos (150-300 mg) diarios al acostarse, durante 10-14 días.

Hepatopatías colestáticas

La posología óptima está en el orden de 13 a 15 mg/kg/día. Se recomienda aumentar la dosis progresivamente para obtener la posología óptima después de 4 a 8 semanas de tratamiento.

En las hepatopatías colestáticas complicadas con mucoviscidosis, la dosis óptima es del orden de los 20 mg/kg/día.

La dosis diaria se reparte en dos tomas, una a la mañana y otra a la noche, en el momento de acostarse.

Cirrosis biliar primaria: La dosis habitual es de 10 - 15 mg/Kg/día, en 2 a 4 dosis divididas.

Dosis mínima efectiva: 4 mg/kg/día.

CONTRAINDICACIONES

No debe administrarse este medicamento en caso de cólicos hepáticos frecuentes, enfermedades inflamatorias del hígado, intestino delgado, colon, estómago y páncreas u otras afecciones que puedan alterar el circuito enterohepático. Obstrucción completa o parcial del colédoco. Insuficiencia renal marcada. Ayuno. Alteraciones crónicas de la función hepática. Hipersensibilidad a éste o a otros ácidos biliares. Úlcera gástrica o duodenal. Embarazo. Lactancia.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

La disolución de los cálculos puede requerir entre 6 meses y 2 años.

Durante el tratamiento se deben realizar controles de las enzimas hepáticas cada cuatro semanas al principio y luego cada 3 meses.

Los resultados del tratamiento deben controlarse periódicamente mediante colecistografía o exámenes del tracto biliar por ultrasonido, cada 3-6 meses.

Si no se observa reducción en el tamaño de los cálculos al finalizar el primer período de 12 meses de tratamiento, no debe continuarse con el mismo.

El tratamiento primario no debe prolongarse más de 24 meses.

Durante el tratamiento evitar los regímenes hipercalóricos y ricos en colesterol al igual que todas las sustancias que puedan aumentar la eliminación biliar de colesterol (estrógenos, anticonceptivos orales, ciertos hipolipemiantes). Evitar el uso de productos potencialmente hepatotóxicos.

Las mujeres en edad fértil que sigan un tratamiento con esta droga, deben emplear un método anticonceptivo no hormonal para evitar posibles riesgos.

Sensibilidad cruzada: los pacientes sensibles a productos que contienen otros ácidos biliares también pueden ser sensibles a este medicamento.

DEXO 150 contiene eritrosina como colorante.

Embarazo - Lactancia: aunque no hay estudios bien controlados en humanos, no puede descartarse la posibilidad de que el ácido ursodesoxicólico produzca daño fetal por lo que no se recomienda su uso durante el embarazo. Si la paciente queda embarazada durante el tratamiento, éste debe interrumpirse inmediatamente.

También se contraindica el uso de este medicamento durante la lactancia aunque no se sabe si la droga pasa a la leche materna y no se han descrito problemas en humanos.

Pediatría: no se ha establecido la seguridad y efectividad del tratamiento con ácido ursodesoxicólico en niños.

Geriatría: no se han realizado estudios apropiados que relacionen la edad con los efectos del ácido ursodesoxicólico en la población geriátrica. No obstante, no es de esperar que se produzcan problemas específicos que limiten la utilidad de este medicamento.

Tratamiento de las hepatopatías colestáticas

- En los pacientes con cirrosis complicada con insuficiencia hepatocelular o de colestasis alta (bilirrubinemia mayor de 200 μ moles/L) se debe controlar la función hepática y, si es posible, la concentración sérica de ácidos biliares.

- En caso de colestasis complicada con prurito, la posología del ácido ursodesoxicólico será progresivamente creciente comenzando el tratamiento con dosis de 300 mg/día. En esta situación es posible y deseable la coadministración de colestiramina cuidando que esta última sea administrada a distancia del ácido ursodesoxicólico.

Carcinogenicidad - tumorigenicidad: los estudios en ratas con instilación rectal de ácido litocólico y otros metabolitos de ursodiol y quenodiol no demostraron tumorigenicidad excepto que se coadministren con sustancias carcinogénicas.

Los estudios epidemiológicos sugieren que los ácidos biliares pueden estar involucrados en la patogénesis del cáncer de colon humano en pacientes sometidos a colecistectomía pero faltan evidencias concluyentes al respecto.

Interacciones medicamentosas: los secuestrantes de los ácidos biliares como la colestiramina y el colestipol y los antiácidos que contengan aluminio, pueden interferir con la acción de este medicamento reduciendo su absorción.

Los estrógenos, los anticonceptivos orales, la neomicina y los hipolipemiantes (especialmente el clofibrate) aumentan la secreción hepática de colesterol y favorecen la formación de cálculos de colesterol; por lo tanto, pueden interactuar con la efectividad de este medicamento. Evitar la asociación con drogas que puedan ser potencialmente nocivas para el hígado.

Alteraciones de los valores de laboratorio: pueden estar aumentadas o disminuidas las concentraciones séricas de las enzimas hepáticas.

Monitoreo de los pacientes: es especialmente importante la determinación de la función hepática (SGOT y SGPT) antes de la iniciación del tratamiento para descartar una enfermedad hepática preexistente y también durante el mismo.

Se recomienda realizar ultrasonografías antes del tratamiento para determinar la presencia de cálculos biliares y a intervalos de 6 meses durante el primer año de tratamiento para controlar su disolución; también se lo recomienda después de la disolución de los cálculos para el monitoreo de posibles recurrencias.

EFFECTOS ADVERSOS

A las dosis terapéuticas, el ácido ursodesoxicólico produce muy pocos efectos colaterales. En tratamientos prolongados con dosis altas puede presentarse aceleración del tránsito intestinal; los casos de diarrea son raros.

En algunos individuos con una reducción congénita o adquirida de la capacidad para sulfatar el ácido litocólico, puede estar aumentado el riesgo de daño hepático.

Puede producir reacciones alérgicas.

SOBREDOSIFICACIÓN

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666 / 2247.

- Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777.

En caso de ingestión masiva accidental el principal síntoma es la aparición de diarrea que debe ser tratada sintomáticamente.

El tratamiento recomendado en caso de sobredosis incluye:

- Lavado gástrico con por lo menos 1 litro de suspensión de carbón o colestiramina.
- Administración oral de 50 ml de suspensión de hidróxido de aluminio.
- Control rutinario de la función hepática.

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

El éxito del tratamiento depende, en gran parte, de la cooperación del paciente quien sólo excepcionalmente experimentará algún ligero malestar.

Antes de usar este medicamento

Las condiciones que afectan especialmente el uso de este medicamento son:

- Sensibilidad al ácido ursodesoxicólico o a otros ácidos biliares.
- Existencia de otros problemas médicos, especialmente complicaciones de cálculos.

Uso apropiado del medicamento

- Para lograr un efecto terapéutico óptimo, tome este medicamento con las comidas.
- Evite el sobrepeso.
- Ingiera una dieta con bajo contenido de colesterol.
- Ingiera pequeñas cantidades de alimentos con bajas calorías durante el día para evitar largos períodos de tiempo sin alimentación.
- Cumpla con el tratamiento completo; la disolución de los cálculos puede requerir entre 6 meses y 2 años de uso continuo de este producto. No interrumpa el

tratamiento hasta que el médico se lo indique aunque ya hayan desaparecido los cálculos.

- Tome los comprimidos regularmente como se lo indicó su médico.
- Si omitió una dosis tómela tan pronto como sea posible o duplique la dosis siguiente.
- Toda interrupción del tratamiento durante 3 a 4 semanas significa el retorno a las condiciones de sobresaturación de la bilis y aumenta la duración total del tratamiento.
- Mantenga este medicamento entre 15°C y 30°C, en su envase original.

Precauciones mientras usa este medicamento

- Visite regularmente a su médico para controlar los progresos. Durante el tratamiento pueden solicitarse análisis de laboratorio.
- No use agentes hipolipemiantes del tipo del clofibrate.
- Evite los antiácidos que contengan aluminio; pueden interferir con la absorción de este medicamento.
- CONSULTE A SU MÉDICO y notifíquelo inmediatamente si se le presentan síntomas de colecistitis aguda: dolor en la boca del estómago y lado derecho del abdomen con irradiación a espalda y al hombro del mismo lado, que no calma con analgésicos habituales; latidos cardíacos acelerados; escalofríos; pequeña elevación de la temperatura; malestar abdominal agudo.
- Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas.

PRESENTACIÓN

DEXO 150: envases conteniendo 20, 50, 100, 500 y 1000 comprimidos siendo los dos últimos de uso exclusivo de hospitales.

DEXO 300: envases conteniendo 20, 30, 50, 100, 500 y 1000 comprimidos siendo los dos últimos de uso exclusivo de hospitales.

Conservar entre 15 y 30 °C, en su envase original.

Mantener fuera del alcance de los niños.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 47.390.

Directora Técnica: Sandra Carina Rismondo, Farmacéutica.

Revisión:--/--/--.