



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2017 - Año de las Energías Renovables

Disposición

Número: DI-2017-10713-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 12 de Octubre de 2017

Referencia: 1-0047-0000-006812-17-9

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-006812-17-9 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma BIOTOSCANA FARMA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada: URSOFALK / ÁCIDO URSODESOXICÓLICO, forma farmacéutica y concentración: SUSPENSIÓN - ÁCIDO URSODESOXICÓLICO 250 mg / 100 ml - COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, ÁCIDO URSODESOXICÓLICO 500 mg - CÁPSULAS, ÁCIDO URSODESOXICÓLICO 250 mg, autorizados por el Certificado N° 46.177.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96 y 2349/97, Circular N° 004/13.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos, ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y Decreto N° 101 de fecha 16 de Diciembre de 2015.

Por ello;

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

DISPONE:

ARTICULO 1°.- Autorízanse los proyectos de rótulos obrantes en el documento IF-2017-19766557-APN-DERM#ANMAT, IF-2017-19765125-APN-DERM#ANMAT y IF-2017-19762807-APN-DERM#ANMAT, prospectos obrantes en el documento IF-2017-19601004-APN-DERM#ANMAT, IF-2017-19599679-APN-DERM#ANMAT y IF-2017-19603209-APN-DERM#ANMAT, e

Información para pacientes obrantes en el documento IF-2017-19598989-APN-
DERM#ANMAT, IF-2017-19597411-APN-DERM#ANMAT y IF-2017-19594585-APN-
DERM#ANMAT; para la Especialidad Medicinal denominada: URSOFALK / ÁCIDO
URSOSESOXICÓLICO, forma farmacéutica y concentración: SUSPENSIÓN - ÁCIDO
URSOSESOXICÓLICO 250 mg / 100 ml - COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, ÁCIDO
URSOSESOXICÓLICO 500 mg - CÁPSULAS, ÁCIDO URSODESOXICÓLICO 250 mg,
propiedad de la firma BIOTOSCANA FARMA S.A., anulando los anteriores.

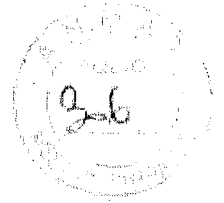
ARTICULO 2º.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 46.177 cuando el mismo se presente acompañado de la presente disposición.

ARTICULO 3º.- Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente disposición conjuntamente con el rótulo, prospecto e información para el paciente, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

Expediente N° 1-0047-0000-006812-17-9

Digitally signed by LEDE Roberto Luis
Date: 2017.10.12 10:06:56 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Roberto Luis Lede
SubAdministrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica



PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO

**Ursofalk®
Ácido ursodesoxicólico 250mg/5ml
Suspensión**

Venta bajo receta

Industria Suiza

COMPOSICIÓN:

Cada 5 ml de Ursofalk® 250mg/5ml suspensión (= 1 vaso dosificador de Ursofalk® 250mg/5ml suspensión) contienen 250 mg de ácido ursodesoxicólico (Ph.Eur.) como principio activo. Excipientes: Acido benzoico (Ph.Eur.), Agua purificada (Ph.Eur.), Xilitol (Ph.Eur.), Glicerol (Ph.Eur.), Celulosa microcristalina / carmelosa sódica (89:11) (AVICEL RC591) (Ph.Eur.), Propilenglicol (Ph.Eur.), Citrato de sodio (Ph.Eur.), Ciclamato de sodio (Ph.Eur.), Ácido cítrico anhidro (Ph.Eur.), Cloruro de sodio (Ph.Eur.), Sabor a limón.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN:

Ver prospecto adjunto.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:

Mantener a temperatura ambiente (15-25°C) y en lugar seco.

PRESENTACIÓN:

Estuche conteniendo 1 frasco con 250 ml de suspensión para uso oral.

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Se debe agitar bien el frasco cerrado antes de usar.

Este medicamento debe ser administrado sólo bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica

Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema actual; no se lo recomienda a otras personas.

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MÉDICO

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD:
CERTIFICADO N° 46.177**

Titular del certificado:

Dr. Falk Pharma GmbH, Leinenweberstrasse 5, 79108 Friburgo, Alemania.

Elaborado en:



Vifor AG Zweigniederlassung, Medichemie Ettingen, Brühlstrasse 50, 4107
Ettingen, Suiza.

Importado y comercializado por su representante en Argentina:

Biotoscana Farma S.A. Av. Pres. Arturo Illia N°668, Villa Sarmiento, Morón, Pcia.
de Buenos Aires, Argentina.

Dirección Técnica: Farm. Patricia Rutowicz.

Fecha de revisión del texto: Marzo/2017, Basado en el Prospecto de Dr. Falk
Pharma GmbH Versión Mayo-Agosto/2014.



PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO

Ursofalk®
Ácido ursodesoxicólico 250mg/5ml
Suspensión

Venta bajo receta

Industria Suiza

COMPOSICIÓN:

Cada 5 ml de Ursofalk® 250mg/5ml suspensión (= 1 vaso dosificador de Ursofalk® 250mg/5ml suspensión) contienen 250 mg de ácido ursodesoxicólico (Ph.Eur.) como principio activo. Excipientes: ver estuche o prospecto adjunto.

VÍA DE ADMINISTRACIÓN:

Oral.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:

Mantener a temperatura ambiente (15-25°C) y en lugar seco.

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Se debe agitar bien el frasco cerrado antes de usar.

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD:
CERTIFICADO N° 46.177**

Titular del certificado:

Dr. Falk Pharma GmbH. Leinenweberstrasse 5, 79108 Friburgo, Alemania.

Elaborado en:

Vifor AG Zweigniederlassung, Medichemie Ettingen, Brühlstrasse 50, 4107 Ettingen, Suiza.

Importado y comercializado por su representante en Argentina:

Biotoscana Farma S.A. Av. Pres. Arturo Illia N°668, Villa Sarmiento. Morón, Pcia. de Buenos Aires, Argentina.

Dirección Técnica: Farm. Patricia Rutowicz.

Lote y vencimiento: ver estuche.

Fecha de revisión del texto: Marzo/2017, Basado en el Prospecto de Dr. Falk Pharma GmbH Versión Mayo-Agosto/2014.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2017 - Año de las Energías Renovables

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

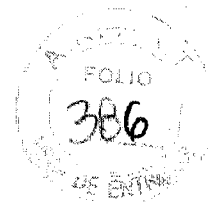
Número: IF-2017-19766557-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Lunes 11 de Septiembre de 2017

Referencia: 6812-17-9 ROTULO URSOFALK SUSPENSION CERT46177

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 3 pagina/s.

Reinaldo Marcos Mosquera
Asesor Técnico
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica



PROYECTO DE RÓTULO

Ursofalk®
Ácido ursodesoxicólico 500 mg
Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta

Industria Alemana

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto contiene:

Ácido ursodesoxicólico (Ph. Eur.) 500 mg. Excipientes: Núcleo del comprimido: Celulosa microcristalina (Ph. Eur.), Povidona K 25 (Ph. Eur.), Crospovidona Tipo A (Ph. Eur.), Talco (Ph. Eur.), Estearato de magnesio (Ph. Eur.), Silice coloidal anhidra (Ph. Eur.), Polisorbato 80 (Ph. Eur.). Recubrimiento: Hipromelosa (Ph. Eur.), Talco (Ph. Eur.), Macrogol 6000 (Ph. Eur.).

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Ver prospecto adjunto.

CONSERVACIÓN

No almacenar por encima de 25°C.

PRESENTACIÓN

Envases conteniendo 50 o 100 comprimidos recubiertos.

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Este medicamento debe ser administrado sólo bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica

Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema actual; no se lo recomiende a otras personas.

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MÉDICO

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD: CERTIFICADO N° 46.177

Titular del certificado:

Dr. Falk Pharma GmbH, Leinenweberstrasse 5, 79108 Friburgo, Alemania.

Elaborado en:

Losan Pharma GmbH, Otto-Hahn-Strasse 13, 79395 Neuenburg, Alemania.

Importado y comercializado por su representante en Argentina:

Biotoscana Farma S.A. Av. Pres. Arturo Illia N° 668, Villa Sarmiento, Morón, Pcia. de Buenos Aires, Argentina.

Dirección Técnica: Farm. Patricia Rutowicz.

a
Dra. Patricia E. Rutowicz

IF-2017-19765125-APN-DERM#ANMAT

Biotoscana Farma S.A.



Fecha de revisión del texto: Marzo/2017, Basado en el Prospecto de Dr. Falk Pharma GmbH Versión Mayo/2014.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2017 - Año de las Energías Renovables

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2017-19765125-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Lunes 11 de Septiembre de 2017

Referencia: 6812-17-9 ROTULO URSOFALK COMP RECUB CERT46177

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 2 pagina/s.

Reinaldo Marcos Mosquera
Asesor Técnico
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica



PROYECTO DE RÓTULO

Ursofalk® Ácido ursodesoxicólico 250 mg Cápsulas

Venta bajo receta

Industria Alemana

COMPOSICIÓN

Cada cápsula contiene:

Ácido ursodesoxicólico (Ph.Eur.) 250 mg. Excipientes: Almidón de maíz (Ph.Eur.), Estearato de magnesio (Ph.Eur.), Sílice coloidal anhidra (Ph.Eur.). *Composición de la cápsula:* Gelatina (Ph.Eur.), Dióxido de titanio [E 171] (Ph.Eur.), Agua purificada (Ph.Eur.), Laurilsulfato sódico (Ph.Eur.).

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Ver prospecto adjunto.

CONSERVACIÓN

No almacenar por encima de 25°C.

PRESENTACIÓN

Envase conteniendo 50 o 100 cápsulas.

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Este medicamento debe ser administrado sólo bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica

Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema actual; no se lo recomiende a otras personas.

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MÉDICO

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD:
CERTIFICADO N° 46.177

Titular del certificado:

Dr. Falk Pharma GmbH, Leinenweberstrasse 5, 79108 Friburgo, Alemania.

Elaborado en:

Losan Pharma GmbH, Otto-Hahn-Strasse 13, 79395 Neuenburg, Alemania.

Importado y comercializado por su representante en Argentina:

Biotoscana Farma S.A. Av. Pres. Arturo Illia N° 668, Villa Sarmiento, Morón, Pcia. de Buenos Aires, Argentina.

Dirección Técnica: Farm. Patricia Rutowicz.

Fecha de revisión del texto: Marzo/2017, Basado en el Prospecto de Dr. Falk Pharma

GmbH Versión Agosto/2016.



a
Dra. Patricia E. Rutowicz
Directora Técnica
Apoderada

IF-2017-101007-APF-DEB-SIA-ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2017 - Año de las Energías Renovables

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2017-19762807-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Lunes 11 de Septiembre de 2017

Referencia: 6812-17-9 ROTULO URSOFALK CAPSULAS CERT46177

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 2 pagina/s.

Reinaldo Marcos Mosquera
Asesor Técnico
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica



PROYECTO DE PROSPECTO

Ursofalk® Ácido ursodesoxicólico 500 mg Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta

Industria Alemana

COMPOSICIÓN:

Cada comprimido recubierto contiene:

Ácido ursodesoxicólico (Ph. Eur.) 500 mg. Excipientes: Núcleo del comprimido: Celulosa microcristalina (Ph. Eur.), Povidona K 25 (Ph. Eur.), Crospovidona Tipo A (Ph. Eur.), Talco (Ph. Eur.), Estearato de magnesio (Ph. Eur.), Sílice coloidal anhidra (Ph. Eur.), Polisorbato 80 (Ph. Eur.). Recubrimiento: Hipromelosa (Ph. Eur.), Talco (Ph. Eur.), Macrogol 6000 (Ph. Eur.).

ACCIÓN TERAPEUTICA:

Terapia hepática y biliar. Agente disgregante de cálculos biliares.
Código ATC: A05AA02 y A05B

FORMA FARMACÉUTICA:

Comprimidos recubiertos. Aspecto: comprimidos recubiertos blancos, biconvexos y con ranura de corte de ambos lados. El comprimido puede dividirse en dos mitades iguales.

INDICACIONES TERAPÉUTICAS:

Para la disolución de cálculos biliares conformados por colesterol en la vesícula biliar. Los cálculos biliares no deben producir sombras en las radiografías y no deberían presentar un diámetro mayor que 15 mm. La función de la vesícula biliar no debe estar afectada considerablemente a pesar de los cálculos biliares.

Para el tratamiento de la cirrosis biliar primaria (CBP) en pacientes que no presentan cirrosis hepática descompensada.

Niños y adolescentes: para el tratamiento de enfermedades hepatobiliares relacionadas con la fibrosis quística en niños de 6 años a menores de 18 años.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS:

Propiedades farmacodinámicas:

El ácido ursodesoxicólico existe en la bilis humana en cantidades reducidas.

Después de la administración oral, el ácido ursodesoxicólico causa una reducción de la saturación de colesterol en la bilis mediante la inhibición de la absorción del colesterol en el intestino y la reducción de la secreción de colesterol en la bilis. Se presume que debido a la dispersión del colesterol y la formación de cristales líquidos, se produce una sucesiva disolución de los cálculos biliares producidos por el colesterol.

Según los conocimientos actuales, se presume que el efecto del ácido ursodesoxicólico en pacientes con afecciones hepáticas y colestásicas se basa en un intercambio relativo de ácidos biliares tóxicos, lipófilos, similares a detergentes, con el ácido ursodesoxicólico no tóxico, citoprotector, hidrófilo. Se



considera que sus efectos se deben a una mejoría del rendimiento secretacional de la célula hepática y a procesos de regulación del sistema inmune.

Niños y jóvenes:

Fibrosis quística

Existen informes clínicos con experiencia a largo plazo por más de 10 años en el tratamiento con ácido ursodesoxicólico en pacientes pediátricos con fibrosis quística en relación con enfermedades hepatobiliares. Hay evidencia de que el tratamiento con ácido ursodesoxicólico puede disminuir la proliferación de las vías biliares, deteniendo la progresión del daño histológico e incluso revirtiendo los cambios hepatobiliares si el tratamiento se realiza en un estadio temprano de la fibrosis quística en relación con enfermedades hepatobiliares. El tratamiento con ácido ursodesoxicólico debe iniciarse tan pronto como el diagnóstico de la fibrosis quística en relación con enfermedades hepatobiliares esté disponible con el fin de optimizar la eficacia del tratamiento.

Propiedades farmacocinéticas:

El ácido ursodesoxicólico administrado por vía oral es absorbido rápidamente en el yeyuno y en el íleon superior mediante un transporte pasivo, y en el íleon terminal a causa de transporte activo. El porcentaje de absorción por lo general es de 60-80%. Después de la absorción, el ácido biliar en el hígado es conjugado casi completamente con los aminoácidos glicina y taurina y luego es excretado por vía biliar. El aclaramiento del primer paso por el hígado es de hasta 60%.

En relación con la dosis diaria y la afección primaria o bien el estado del hígado, el ácido ursodesoxicólico más hidrófilo se concentra en mayor grado en la bilis. Al mismo tiempo se observa una reducción relativa de los otros ácidos biliares más lipófilos.

En el intestino, parcialmente se produce una degradación bacteriana en ácido 7-ceto-litocólico y ácido litocólico. El ácido litocólico es tóxico para el hígado y produce daños en el parénquima del hígado de diferentes especies de animales. En los humanos sólo es absorbido en una proporción muy pequeña. Esta parte es sulfatada en el hígado y por ello es detoxificada, luego se produce nuevamente la excreción biliar y finalmente por las heces.

La vida media biológica del ácido ursodesoxicólico es de 3,5 a 5,8 días.

Datos preclínicos sobre seguridad:

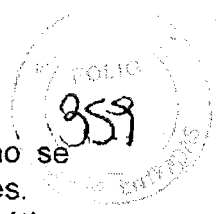
a) Toxicidad aguda

Los estudios realizados en animales respecto de la toxicidad aguda no mostraron daños tóxicos.

b) Toxicidad crónica

Los estudios respecto de la toxicidad subcrónica efectuados en monos mostraron en los grupos de alta dosificación efectos hepatotóxicos también en forma de alteraciones funcionales (entre otros, modificación de enzimas hepáticas) y alteraciones morfológicas como proliferaciones de vías biliares, focos de infección portales y necrosis hepatocelulares. Estos efectos tóxicos se deben en mayor grado al ácido litocólico, un metabolito del ácido ursodesoxicólico, el que a diferencia de lo que sucede en los humanos, no es detoxificado en los monos. La experiencia clínica confirma que los efectos hepatotóxicos descritos en los humanos no son relevantes.

c) Potencial mutagénico y tumoral



De los estudios de tiempo prolongado realizados en ratones y ratas no se desprenden indicios de que el ácido ursodesoxicólico pueda causar tumores. Los ensayos *in vitro* e *in vivo* realizados para estudiar la toxicología genética del ácido ursodesoxicólico fueron negativos.

d) Toxicidad reproductiva

En estudios realizados en ratas se produjeron aplasias de rabo solamente tras la administración de dosis de 2000 mg de ácido ursodesoxicólico/Kg de peso corporal. En los conejos no se comprobaron efectos teratogénicos, pero se produjeron efectos embriotóxicos (a partir de 100 mg/Kg de peso corporal). El ácido ursodesoxicólico no tuvo ninguna influencia sobre la fertilidad en ratas y no afectó el desarrollo peri-/postnatal en los descendientes.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN:

No existe limitación de edad para la administración de Ursofalk® 500mg comprimidos recubiertos. En caso que el paciente pesara menos de 47 Kg o si le es imposible la deglución de Ursofalk® 500mg comprimidos recubiertos, tiene a su disposición Ursofalk® 250 mg cápsulas o Ursofalk® 250mg/5ml suspensión.

Se recomienda administrar vía oral la siguiente dosis diaria para las distintas indicaciones:

Para la disolución de cálculos biliares formados por colesterol:

Aproximadamente 10 mg de ácido ursodesoxicólico/Kg de peso corporal/día que equivale a:

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

Debe tomar los comprimidos recubiertos a la noche antes de recostarse sin masticar, con la cantidad suficiente de líquido. La toma debe ser regular.

El período de disolución de los cálculos biliares en general es de 6 a 24 meses. Si al cabo de 12 meses no se produjo una reducción del tamaño de los cálculos biliares, no se debería continuar el tratamiento.

Cada 6 meses se debería controlar mediante ecografía o radiografía el éxito del tratamiento. En los controles posteriores se debería considerar si en el ínterin se produjo una calcificación de los cálculos. Si este es el caso, se debería discontinuar el tratamiento.

Para el tratamiento de la cirrosis biliar primaria (CBP):

La dosis diaria depende del peso corporal y se ubica entre 1 ½ y 3 ½ comprimidos recubiertos (14 ± 2 mg de ácido ursodesoxicólico/Kg de peso corporal).

Durante los primeros tres meses del tratamiento se debería distribuir la dosis de Ursofalk® 500mg comprimidos recubiertos en varias tomas diarias. Al mejorar los valores hepáticos, la dosis diaria puede ser tomada una vez por día a la noche.

Peso corporal (Kg)	Ursofalk® 500 mg comprimidos recubiertos			
	primeros 3 meses			posteriormente
	mañana	mediodía	noche	noche (1 vez/día)
47 – 62	½	½	½	1 ½
63 – 78	½	½	1	2
79 – 93	½	1	1	2 ½



Ursofalk® 500mg comprimidos recubiertos debería tomarse bajo supervisión médica.

En los primeros 3 meses del tratamiento el médico debe controlar los parámetros hepáticos AST (SGOT), ALT (SGPT) y γ -GT cada 4 semanas, posteriormente cada 3 meses. Mediante esta medida de supervisión se trata de establecer a tiempo una posible disfunción hepática. Ello se aplica ante todo en pacientes que sufren cirrosis biliar primaria en estado avanzado. Además es posible reconocer a tiempo si un paciente con cirrosis biliar primaria reacciona bien frente al tratamiento.

Uso para la disolución de cálculos biliares debidos al colesterol:

Para poder evaluar la evolución del tratamiento y reconocer a tiempo una calcificación de los cálculos biliares, cada 6 – 10 meses después de iniciado el tratamiento se debería realizar una representación en imágenes (colecistografía oral) de la vesícula con radiografías generales y finales en posición erguida y decúbito (control de la evolución por ultrasonido).

No se debería administrar Ursofalk® 500mg comprimidos recubiertos cuando la vesícula no puede ser captada en radiografías, cuando existe calcificación de los cálculos, un trastorno de la capacidad de contracción biliar y frecuentes cólicos biliares

En las pacientes que toman Ursofalk® 500mg comprimidos recubiertos para la disolución de cálculos biliares, se debería implementar métodos contraceptivos no hormonales efectivos, dado que los anticonceptivos orales que contienen hormonas pueden fomentar la formación de cálculos biliares.

Uso para el tratamiento de pacientes con cirrosis biliar primaria en estado avanzado:

En casos muy aislados se observó una descompensación de la cirrosis hepática que pudo revertirse en parte después de discontinuar el tratamiento.

En pacientes con cirrosis biliar primaria puede producirse un empeoramiento de los síntomas clínicos (p. ej., prurito) al principio del tratamiento. En ese caso, la dosis se debería reducir a ½ comprimido Ursofalk® 500mg comprimidos recubiertos o 1 cápsula de Ursofalk® 250 mg cápsulas por día. Posteriormente se debería aumentar la dosis sucesivamente en forma paulatina.

En caso que se produzca diarrea, debe reducirse la dosis. Si la diarrea es persistente se debería interrumpir el tratamiento.

Embarazo:

El fármaco debe utilizarse durante el embarazo sólo si es claramente necesario.

No hay datos controlados durante el embarazo en humanos.

Se debe descartar la posibilidad de embarazo antes de comenzar el tratamiento (ver FERTILIDAD, EMBARAZO Y LA LACTANCIA).

INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN:

Ursofalk® 500 mg comprimidos recubiertos no debería administrarse en forma concomitante con colestiramina, colestipol y/o antiácidos que contengan arcilla de esmectita o hidróxido de aluminio, dado que estos preparados ligan el ácido ursodesoxicólico en el intestino impidiendo así su absorción y efectividad. Si fuera necesario administrar un preparado que contiene uno de estos principios activos, se debe cuidar de realizar la toma en otro horario, al menos 2 horas antes o después de tomar Ursofalk® 500 mg comprimidos recubiertos.

FOLIO
362

Ursofalk® 500 mg comprimidos recubiertos puede afectar la absorción de la ciclosporina del intestino. Por lo tanto, el médico debería controlar la concentración de ciclosporina en sangre y eventualmente adaptar la dosis de ciclosporina en pacientes que son tratados con ciclosporina.

En casos aislados, Ursofalk® 500 mg comprimidos recubiertos puede reducir la absorción de ciprofloxacina.

En un estudio clínico realizado con individuos sanos la administración concomitante de ácido ursodesoxicólico (500 mg/día) y rosuvastatina (20 mg/día) produjo niveles plasmáticos levemente aumentados de rosuvastatina. Se desconoce la relevancia clínica de esta interacción, también en relación a otras estatinas.

Se demostró que el ácido ursodesoxicólico reduce las concentraciones de picos plasmáticos (C_{max}) así como área bajo la curva (AUC) del antagonista del calcio, nitrendipina. En los casos de administración concomitante de nitrendipina y ácido ursodesoxicólico se recomienda una supervisión estricta. Eventualmente resulta necesario aumentar la dosis de nitrendipina.

Asimismo se informó de una reducción del efecto terapéutico de dapsona.

Estas observaciones junto con resultados *in vitro* podría ser un indicio de una posible inducción de enzimas citocromo P450 3A por medio del ácido ursodesoxicólico. Sin embargo, en un exhaustivo estudio clínico de interacción farmacológica con budesonida, un conocido sustrato del citocromo P450 3A, no se observó una inducción por ácido ursodesoxicólico.

Los estrógenos y las sustancias reductoras del colesterol como el clofibrato, pueden fomentar la formación de cálculos biliares y de esa manera contrarrestan la disolución de los cálculos biliares por medio del ácido ursodesoxicólico.

FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA:

Embarazo:

No hay estudios adecuados o bien controlados sobre el uso de ácido ursodesoxicólico en mujeres embarazadas, y no existen datos adecuados sobre su uso especialmente en el primer trimestre de embarazo. Dado que los estudios de reproducción en animales no siempre son predictivos de la respuesta en humanos, este fármaco debe utilizarse durante el embarazo sólo si es claramente necesario.

Datos limitados en humanos en el tratamiento de la colestasis intrahepática del embarazo indicaron que este fármaco fue beneficioso para la madre y seguro para el feto. Sin embargo, hasta que se disponga de datos adicionales, el ácido ursodesoxicólico se debe usar en mujeres embarazadas sólo cuando sea realmente necesario.

Fertilidad:

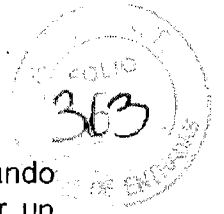
Las mujeres en edad fértil deben ser tratadas solamente si utilizan anticoncepción eficaz y seguro.

Se debe descartar la posibilidad de embarazo antes de comenzar el tratamiento.

Si se produce un embarazo durante el tratamiento, el médico deberá evaluar la discontinuación del medicamento y monitorear el embarazo adecuadamente.

No se dispone de datos de un tratamiento con ácido ursodesoxicólico sobre la fertilidad en humanos.

Se recomiendan métodos anticonceptivos no hormonales o anticonceptivos con



bajas dosis de estrógenos. Sin embargo, las pacientes que están tomando Ursosalk® 250 mg cápsulas para disolver cálculos biliares deberían usar un método anticonceptivo confiable sin hormonas, ya que los anticonceptivos hormonales pueden promover la formación de los mismos. Antes de comenzar el tratamiento debe excluirse la posibilidad de embarazo.

Lactancia:

Basado en pocos casos documentados se ha observado que el ácido ursodesoxicólico se excreta mínimamente en la leche materna, por lo que es poco probable que existan reacciones adversas en lactantes.

EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y DE UTILIZAR MÁQUINAS:

Ursosalk® 500 mg comprimidos recubiertos no tiene influencia o influye sólo de modo insignificante sobre la capacidad de conducir y de operar maquinarias.

EFFECTOS ADVERSOS:

La evaluación de los efectos adversos se basó en los siguientes datos de frecuencia:

Muy frecuente ($\geq 1/10$)

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

Ocasional ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)

Poco frecuente ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)

Muy poco frecuente / desconocido ($< 1/10.000$ /no se puede estimar la frecuencia sobre la base de los datos disponibles)

Trastornos gastrointestinales:

En estudios clínicos se observó con frecuencia heces blandas o bien diarrea durante el tratamiento con ácido ursodesoxicólico.

Con muy poca frecuencia se produjeron trastornos epigástricos graves del lado derecho durante el tratamiento de la cirrosis biliar primaria.

Trastornos hepáticos y biliares:

Durante el tratamiento con ácido ursodesoxicólico puede producirse en casos muy poco frecuentes una calcificación de los cálculos biliares.

Durante el tratamiento de la cirrosis biliar primaria en el estadio avanzado de la enfermedad, se observó con muy poca frecuencia una descompensación de la cirrosis hepática que involucionó parcialmente después de discontinuar la terapia.

Enfermedades de la piel y del tejido celular subcutáneo:

Con muy poca frecuencia se puede producir una urticaria.

Aviso de sospecha de efectos adversos:

El aviso de la sospecha de efectos adversos después de la autorización del medicamento es de suma importancia. Posibilita una supervisión continua de la relación riesgo-beneficio del medicamento. Se les solicita a los profesionales del área de la salud a informar cada sospecha de efectos adversos.

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234 o notificarlo a farmacovigilancia.argentina@biotoscana.com

FOLIO
364
SECRETARÍA DE SALUD PÚBLICA

SOBREDOSIS:

Las sobredosis pueden provocar diarreas. En general no es probable que se presenten otros síntomas de sobredosis, dado que empeora la absorción del ácido ursodesoxicólico al incrementarse la dosis y por ello, aumenta la excreción por las heces.

Se puede prescindir de las medidas específicas contrarrestantes; las consecuencias de la diarrea deben tratarse en forma sintomática mediante compensación de líquido y de electrolitos.

Información adicional sobre determinados grupos de pacientes:

El uso prolongado de ácido ursodesoxicólico en dosis altas (28-30 mg/Kg/día) en pacientes con colangitis esclerosante primaria (uso off-label) con frecuencia conllevó una mayor frecuencia de efectos adversos graves.

Ante cualquier eventualidad de una sobredosificación dirigirse al Hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666 y (011) 4962-2247.
Hospital A. Posadas: (011) 4658-7777.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:

No almacenar por encima de 25°C

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

PRESENTACIONES:

Estuches conteniendo 50 o 100 comprimidos recubiertos.

Tipo y contenido del envase:

Lámina de PVC transparente, incolora, sellada en caliente con una lámina de aluminio.

Este medicamento debe ser administrado sólo bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica.

Este medicamento ha sido prescrito sólo para su problema actual; no se lo recomienda a otras personas.

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MÉDICO

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD: CERTIFICADO N° 46.177

Titular del certificado:

Dr. Falk Pharma GmbH, Leinenweberstrasse 5, 79108 Friburgo, Alemania.

Elaborado en:

Losan Pharma GmbH, Otto-Hahn-Strasse 13, 79395 Neuenburg, Alemania.

Importado y comercializado por su representante en Argentina:

Biotoscana Farma S.A. Av. Pres. Arturo Illia N°668, Villa Sarmiento, Morón, Pcia. de Buenos Aires, Argentina.



Dirección Técnica: Farm. Patricia Rutowicz.

Fecha de revisión del texto: Marzo/2017, Basado en el Prospecto de Dr. Falk Pharma GmbH Versión Mayo/2014.

a
Dra. Patricia R. Rutowicz
IF-2017-19601004-APN-DERM#ANMAT
Ella Rutowicz
página 9 de 9



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2017 - Año de las Energías Renovables

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

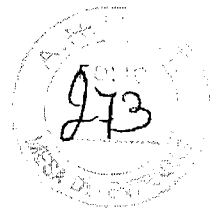
Número: IF-2017-19601004-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 8 de Septiembre de 2017

Referencia: 6812-17-9 PROSPECTO URSOFALK COMP RECUB CERT46177

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 9 pagina/s.

Reinaldo Marcos Mosquera
Asesor Técnico
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica



PROYECTO DE PROSPECTO

Ursofalk®
Ácido ursodesoxicólico 250mg/5ml
Suspensión

Venta bajo receta
Suiza

Industria

COMPOSICIÓN:

Cada 5 ml de Ursofalk® 250mg/5ml suspensión (= 1 vaso dosificador de Ursofalk® 250mg/5ml suspensión) contienen 250 mg de ácido ursodesoxicólico (Ph.Eur.) como principio activo. Excipientes: Acido benzoico (Ph.Eur.), Agua purificada (Ph.Eur.), Xilitol (Ph.Eur.), Glicerol (Ph.Eur.), Celulosa microcristalina / carmelosa sódica (89:11) (AVICEL RC591) (Ph.Eur.), Propilenglicol (Ph.Eur.), Citrato de sodio (Ph.Eur.), Ciclamato de sodio (Ph.Eur.), Ácido cítrico anhidro (Ph.Eur.), Cloruro de sodio (Ph.Eur.), Sabor a limón.

ACCIÓN TERAPEUTICA:

Terapia hepática y biliar. Agente disgregante de cálculos biliares.
Código ATC: A05AA02 y A05B

FORMA FARMACÉUTICA:

Suspensión oral. Aspecto: suspensión oral homogénea blanca, con aroma a limón.

INDICACIONES TERAPÉUTICAS:

Para el tratamiento de la cirrosis biliar primaria (CBP) en pacientes que no presentan cirrosis hepática descompensada.

Para la disolución de cálculos biliares conformados por colesterol en la vesícula biliar. Los cálculos biliares no deben producir sombras en las radiografías y no deberían presentar un diámetro mayor que 15 mm. La función de la vesícula biliar no debe estar afectada considerablemente a pesar de los cálculos biliares.

Niños y adolescentes:

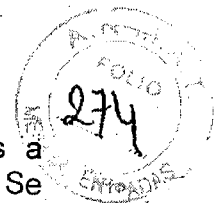
Para el tratamiento de enfermedades hepatobiliares relacionadas con la fibrosis quística en niños de 1 mes a menores de 18 años.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS:

Propiedades farmacodinámicas:

El ácido ursodesoxicólico existe en la bilis humana en cantidades reducidas. Después de la administración oral, el ácido ursodesoxicólico causa una reducción de la saturación de colesterol en la bilis mediante la inhibición de la absorción del colesterol en el intestino y la reducción de la secreción de colesterol en la bilis. Se presume que debido a la dispersión del colesterol y la formación de cristales líquidos se produce una sucesiva disolución de los cálculos biliares producidos por el colesterol.

Según los conocimientos actuales se presume que el efecto del ácido ursodesoxicólico en pacientes con afecciones hepáticas y colestásicas se basa



en un intercambio relativo de ácidos biliares tóxicos, lipófilos, similares a detergentes con el ácido ursodesoxicólico no tóxico, citoprotector, hidrófilo. Se considera que sus efectos se deben a una mejor capacidad secretoria de los hepatocitos y a procesos regulatorios del sistema inmune.

Niños y jóvenes:

Fibrosis quística

Existen informes clínicos con experiencia a largo plazo por más de 10 años en el tratamiento con ácido ursodesoxicólico en pacientes pediátricos con fibrosis quística en relación con enfermedades hepatobiliares.

Hay evidencia de que el tratamiento con ácido ursodesoxicólico puede disminuir la proliferación de las vías biliares, deteniendo la progresión del daño histológico e incluso revirtiendo los cambios hepatobiliares si el tratamiento se realiza en un estadio temprano de la fibrosis quística en relación con enfermedades hepatobiliares.

El tratamiento con ácido ursodesoxicólico debe iniciarse tan pronto como el diagnóstico de fibrosis quística en relación con enfermedades hepatobiliares esté disponible con el fin de optimizar la eficacia del tratamiento.

Propiedades farmacocinéticas:

El ácido ursodesoxicólico administrado por vía oral es absorbido rápidamente en el yeyuno y en el íleon superior mediante un transporte pasivo, en el íleon terminal a causa de transporte activo. El porcentaje de absorción por lo general es de 60-80%. Después de la absorción, el ácido biliar en el hígado es conjugado casi completamente con los aminoácidos glicina y taurina y luego es excretado por vía biliar. El aclaramiento de primer paso por el hígado es de hasta 60%.

En relación con la dosis diaria y la afección primaria o bien el estado del hígado, el ácido ursodesoxicólico más hidrófilo se concentra en mayor grado en la bilis. Al mismo tiempo se observa una reducción relativa de los otros ácidos biliares más lipófilos.

En el intestino en parte se produce una degradación bacteriana en ácido 7-ceto-litocólico y ácido litocólico. El ácido litocólico es tóxico para el hígado y produce daños en el parénquima del hígado de diferentes especies de animales. En los humanos sólo es absorbido en una proporción muy pequeña. Esta parte es sulfatada en el hígado y por ello es destoxificada, luego se produce nuevamente la excreción biliar y finalmente por las heces.

La vida media biológica del ácido ursodesoxicólico es de 3,5 a 5,8 días.

Datos preclínicos sobre seguridad:

a) Toxicidad aguda

Los estudios realizados en animales respecto de la toxicidad aguda no mostraron daños tóxicos.

b) Toxicidad crónica

Los estudios respecto de la toxicidad subcrónica efectuados en monos mostraron en los grupos de alta dosificación, efectos hepatotóxicos también en forma de alteraciones funcionales (entre otros, modificación de enzimas hepáticas) y alteraciones morfológicas como proliferaciones de vías biliares, focos inflamatorios y necrosis hepatocelulares. Estos efectos tóxicos se deben en mayor grado al ácido litocólico, un metabolito del ácido ursodesoxicólico, el

275

que a diferencia de lo que sucede en los humanos, no es detoxificado en los monos. La experiencia clínica confirma que los efectos hepatotóxicos descritos en los humanos no son relevantes.

c) Potencial mutagénico y tumoral

De los estudios de tiempo prolongado realizados en ratones y ratas no se desprenden indicios de que el ácido ursodesoxicólico pueda causar tumores. Los ensayos *in vitro* e *in vivo* realizados para estudiar la toxicología genética del ácido ursodesoxicólico fueron negativos.

d) Toxicidad reproductiva

En estudios realizados en ratas se produjeron aplasias de rabo solamente tras la administración de dosis de 2000 mg de ácido ursodesoxicólico/Kg de peso corporal. En los conejos no se comprobaron efectos teratogénicos, pero se produjeron efectos embriotóxicos (a partir de 100 mg/Kg de peso corporal). El ácido ursodesoxicólico no tuvo ninguna influencia sobre la fertilidad en ratas y no afectó el desarrollo peri-/postnatal en los descendientes.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN:

No existe limitación de edad para la administración de Ursofalk® 250mg/5ml suspensión. Se recomienda administrar vía oral la siguiente dosis diaria para las distintas indicaciones:

Para la disolución de cálculos biliares formados por colesterol:

Aproximadamente 10 mg de ácido ursodesoxicólico/Kg de peso corporal/día que equivale a:

Peso corporal	vaso dosificador*	ml equivalentes
5 a 7 Kg	¼	1,25
8 a 12 Kg	½	2,50
13 a 18 Kg	¾ (= ¼ + ½)	3,75
19 a 25 Kg	1	5,00
26 a 35 Kg	1 ½	7,50
36 a 50 Kg	2	10,00
51 a 65 Kg	2 ½	12,50
66 a 80 Kg	3	15,00
81 a 100 Kg	4	20,00
Más de 100 Kg	5	25,00

*1 vaso dosificador (≅ 5 ml de suspensión para administración por vía oral) contiene 250 mg de ácido ursodesoxicólico.

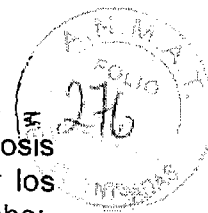
Ursofalk® 250mg/5ml suspensión debe ser tomado a la noche antes de acostarse. La toma debe ser regular.

El período de disolución de los cálculos biliares en general es de 6 a 24 meses. Si al cabo de 12 meses no se produjo una reducción del tamaño de los cálculos biliares, no se debería continuar el tratamiento.

Cada 6 meses se debería controlar mediante ecografía o radiografía el éxito del tratamiento. En los controles posteriores se debería considerar si en el ínterin se produjo una calcificación de los cálculos. Si este es el caso, se debería discontinuar el tratamiento.

Para el tratamiento de la cirrosis biliar primaria (CBP):

La dosis diaria depende del peso corporal y asciende aproximadamente a 14 ± 2 mg de ácido ursodesoxicólico/Kg peso corporal.



Durante los primeros tres meses del tratamiento se debería distribuir la dosis de Ursofalk® 250mg/5ml suspensión en varias tomas diarias. Al mejorar los valores hepáticos, la dosis diaria puede ser tomada una vez por día a la noche:

Peso corporal (Kg)	vaso dosificador* de Ursofalk® 250mg/5ml suspensión			
	primeros 3 meses			posteriormente
	mañana	mediodía	noche	noche (1 vez/día)
8 – 11	-	¼	¼	½
12 – 15	¼	¼	¼	¾
16 – 19	½	-	½	1
20 – 23	¼	½	½	1 ¼
24 – 27	½	½	½	1 ½
28 – 31	¼	½	1	1 ¾
32 – 39	½	½	1	2
40 – 47	½	1	1	2 ½
48 – 62	1	1	1	3
63 - 80	1	1	2	4
81 – 95	1	2	2	5
96 – 115	2	2	2	6
más de 115	2	2	3	7

*Tabla de conversión

	Suspensión oral	Ácido ursodesoxicólico
1 vaso dosificador	± 5 ml	± 250 mg
¾ vaso dosificador	± 3,75 ml	± 187,5 mg
½ vaso dosificador	± 2,5 ml	± 125 mg
¼ vaso dosificador	± 1,25 ml	± 62,5 mg

Se debería tomar Ursofalk® 250mg/5ml suspensión de acuerdo con el esquema de dosificación antes indicado. La toma debe ser regular.

La administración de Ursofalk® 250mg/5ml suspensión en los casos de cirrosis biliar primaria no obedece a ninguna limitación temporal.

En pacientes con cirrosis biliar primaria puede producirse un empeoramiento de los síntomas clínicos al principio del tratamiento, por ej. una intensificación del prurito. En ese caso, la terapia se debería continuar en primera instancia con una dosis diaria reducida de Ursofalk® 250mg/5ml suspensión. A continuación la dosis puede ser incrementada sucesivamente (aumento semanal de la dosis diaria), hasta haber alcanzado nuevamente la dosis prevista en el esquema de dosificación.

Niños y adolescentes:

Fibrosis quística en niños de 1 mes hasta 18 años:

20 mg/kg/día en 2-3 tomas separadas, si fuera necesario se puede aumentar la dosis a 30 mg/kg/día.

Muy rara vez afecta a niños con un peso corporal por debajo de 10 kg. En ese caso debería emplearse una jeringa descartable.

En el prospecto, el paciente encuentra la siguiente información:

Para niños que pesan menos de 10 kg debería medirse la dosis a administrar con una jeringa, ya que los volúmenes de menos de 1,25 ml no pueden medirse con el vaso dosificador suministrado. Utilice para ello una jeringa descartable de 2 ml con una división de 0,1 ml. Tenga en cuenta que esta



jeringa descartable deberá comprarla en una farmacia ya que no se provee conjuntamente con el vaso dosificador.

Administración de la dosis requerida con una jeringa:

1. Agite bien el frasco antes de abrirlo.
2. Vierta una pequeña cantidad de suspensión en el vaso dosificador adjunto. --
3. Introduzca un poco más del volumen requerido en la jeringa.
4. Golpee con sus dedos contra la jeringa a fin de eliminar las burbujas de aire de la suspensión introducida.
5. Controle el volumen requerido y ajústelo de ser necesario.
6. Vierta cuidadosamente el contenido de la inyección directamente en la boca del niño.

No absorba la solución con la jeringa directamente del envase. No devuelva la suspensión no utilizada de la jeringa o del vaso dosificador al envase.

Hasta 10 kg de peso corporal: 20 mg diarios de ácido ursodesoxicólico por kg.

Ayuda para la dosificación: jeringa descartable

Peso corporal kg	Ursofalk® 250 mg/5ml suspensión	
	mañana	noche
4	0,8	0,8
4,5	0,9	0,9
5	1,0	1,0
5,5	1,1	1,1
6	1,2	1,2
6,5	1,3	1,3
7	1,4	1,4
7,5	1,5	1,5
8	1,6	1,6
8,5	1,7	1,7
9	1,8	1,8
9,5	1,9	1,9
10	2,0	2,0

Más de 10 kg de peso corporal: 20-25 mg diarios de ácido ursodesoxicólico por kg.

Ayuda para la dosificación: vaso dosificador

Peso corporal (kg)	Dosis diaria de ácido ursodesoxicólico (mg/kg peso corporal)	*vaso dosificador Ursofalk® 250 mg/5ml suspensión	
		mañana	noche
11-12	21-23	1/2	1/2
13-15	21-24	1/2	3/4
16-18	21-23	3/4	3/4
19-21	21-23	3/4	1
22-23	22-23	1	1
24-26	22-23	1	1 1/4

FOLIO 278

27-29	22-23		
30-32		1¼	1¼
33-35	21-23	1¼	1½
36-38	21-23	1½	1½
39-41	21-23	1½	1¾
42-47	21-22	1¾	1¾
48-56	20-22	1¾	2
57-68	20-23	2¼	2¼
69-81	20-24	2¾	2¾
82-100	20-24	3¼	3¼
>100	20-24	4	4
		4½	4½

*Tabla de conversión

	Suspensión oral	Ácido ursodesoxicólico
1 vaso dosificador	≈ 5 ml	≈ 250 mg
¾ vaso dosificador	≈ 3,75 ml	≈ 187,5 mg
½ vaso dosificador	≈ 2,5 ml	≈ 125 mg
¼ vaso dosificador	≈ 1,25 ml	≈ 62,5 mg

CONTRAINDICACIONES:

- Ursofalk® 250mg/5ml suspensión no debe usarse en los siguientes casos:
- inflamaciones agudas de la vesícula y de las vías biliares
 - obstrucción de las vías biliares (obstrucción del colédoco o del cístico)
 - cólicos biliares frecuentes
 - cálculos biliares calcificados de densidad radiológica
 - capacidad de contracción vesicular limitada
 - hipersensibilidad a ácidos biliares u a otros componentes del medicamento.

Niños y adolescentes:

- Hepatoportoenterostomía sin éxito y/o no recuperación de un flujo normal de la bilis en niños sometidos a una atresia biliar.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO:

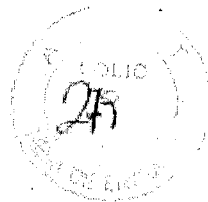
Ursofalk® 250mg/5ml suspensión debería tomarse bajo supervisión médica. En los primeros tres meses del tratamiento el médico responsable del tratamiento debe controlar los parámetros hepáticos AST (SGOT), ALT (SGPT) y γ-GT cada 4 semanas, posteriormente cada 3 meses. Mediante esta medida de supervisión se debe asegurar que se reconocen en forma prematura los posibles trastornos hepáticos. Ello se aplica ante todo en pacientes que sufren cirrosis biliar primaria en estado avanzado. Además es posible reconocer a tiempo, si un paciente con cirrosis biliar primaria reacciona bien frente al tratamiento.

Uso para la disolución de cálculos biliares debidos al colesterol:

Para poder evaluar la evolución del tratamiento y reconocer a tiempo una calcificación de los cálculos biliares, cada 6 – 10 meses después de iniciado el tratamiento se debería realizar una representación en imágenes (colecistografía oral) de la vesícula con radiografías generales y finales en posición erguida y decúbito (control ecográfico de la evolución).

No se debería administrar Ursofalk® 250mg/5ml suspensión cuando la vesícula no puede ser captada en radiografías, cuando existe calcificación de los

Asociación de Farmacéuticos de la Provincia de Buenos Aires
 Bioceliana Farma S.A.



cálculos, un trastorno de la capacidad de contracción biliar y frecuentes cólicos biliares.

Las pacientes mujeres que usan Ursofalk® 250 mg/5 ml suspensión para disolver cálculos biliares, deben utilizar un método anticonceptivo no hormonal efectivo, pues los anticonceptivos hormonales pueden estimular la formación de cálculos biliares.

Uso para el tratamiento de pacientes con cirrosis biliar primaria en estado avanzado:

En casos muy aislados se observó una descompensación de la cirrosis hepática que involucionó después de discontinuar el tratamiento.

En pacientes con cirrosis biliar primaria puede producirse en casos aislados una exacerbación de los síntomas clínicos al inicio del tratamiento, por ej., puede aparecer un incremento del prurito. Si esto sucede, debería reducirse la dosis a un vaso dosificador de Ursofalk® 250 mg/5ml suspensión diaria (250 mg de ácido ursodesoxicólico). Posteriormente debería aumentarse la dosis como se indica en POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN.

En caso de diarrea debe reducirse la dosis, y si ésta persistiera debería suspenderse el tratamiento.

Un vaso dosificador (equivale a 5 ml) de Ursofalk® 250mg/5ml suspensión contiene 0,50 mmol (11,39 mg) de sodio. Esto debe ser tenido en cuenta en pacientes que cumplen una dieta con ingesta controlada de sodio (dieta baja en sodio).

Embarazo:

El fármaco debe utilizarse durante el embarazo sólo si es claramente necesario.

No hay datos controlados durante el embarazo en humanos.

Se debe descartar la posibilidad de embarazo antes de comenzar el tratamiento (ver FERTILIDAD, EMBARAZO Y LA LACTANCIA).

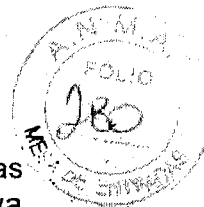
INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN:

Ursofalk® 250mg/5ml suspensión no debería administrarse en forma concomitante con colestiramina, colestipol o antiácidos que contienen hidróxido de aluminio y/o esmectita (arcilla), dado que estos preparados ligan el ácido ursodesoxicólico en el intestino impidiendo así su resorción y efectividad. Si fuera necesario administrar un preparado que contiene uno de estos principios activos, se debe cuidar de realizar la toma en otro horario, al menos 2 horas antes o después.

Ursofalk® 250mg/5ml suspensión puede afectar la resorción de la ciclosporina del intestino. Por lo tanto, el médico debería controlar la concentración de ciclosporina en sangre y eventualmente adaptar la dosis de ciclosporina en pacientes que son tratados con ciclosporina.

En casos aislados, Ursofalk® 250mg/5ml suspensión puede reducir la absorción de ciprofloxacina.

En un estudio clínico con voluntarios sanos se comprobó que la administración conjunta de ácido ursodesoxicólico (500 mg/diarios) y rosuvastatina (20 mg/diarios) produjo un ligero incremento de los niveles de rosuvastatina en plasma. Se desconoce la relevancia clínica de esta interacción, así como también en relación con otras estatinas.



Se demostró en voluntarios sanos que el ácido ursodesoxicólico reduce las concentraciones máximas plasmáticas (C_{max}) así como el área bajo la curva (AUC) del antagonista del calcio, nitrindipina. Se recomienda una estrecha vigilancia para el caso de utilización simultánea de nitrendipina y ácido ursodesoxicólico, eventualmente será necesario un aumento de la dosis de nitrendipina.

Asimismo se informó de una reducción del efecto terapéutico de dapsona. Este efecto observado junto con resultados *in vitro* podría ser un indicio de una posible inducción de enzimas del citocromo P450 3A por medio del ácido ursodesoxicólico. Pero en estudios clínicos controlados se demostró que el ácido ursodesoxicólico no ejerce un efecto de inducción relevante sobre las enzimas del citocromo P450 3A.

Los estrógenos y las sustancias reductoras del colesterol como el clofibrato aumentan la secreción hepática de colesterol y pueden fomentar la formación de cálculos biliares, y de esa manera contrarrestan la disolución de los cálculos biliares por medio del ácido ursodesoxicólico.

FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA:

Embarazo:

No hay estudios adecuados o bien controlados sobre el uso de ácido ursodesoxicólico en mujeres embarazadas, y no existen datos adecuados sobre su uso especialmente en el primer trimestre de embarazo. Dado que los estudios de reproducción en animales no siempre son predictivos de la respuesta en humanos, este fármaco debe utilizarse durante el embarazo sólo si es claramente necesario.

Datos limitados en humanos en el tratamiento de la colestasis intrahepática del embarazo indicaron que este fármaco fue beneficioso para la madre y seguro para el feto. Sin embargo, hasta que se disponga de datos adicionales, el ácido ursodesoxicólico se debe usar en mujeres embarazadas sólo cuando sea realmente necesario.

Fertilidad:

Las mujeres en edad fértil deben ser tratadas solamente si utilizan anticoncepción eficaz y seguro.

Se debe descartar la posibilidad de embarazo antes de comenzar el tratamiento.

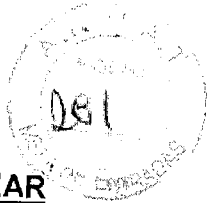
Si se produce un embarazo durante el tratamiento, el médico deberá evaluar la discontinuación del medicamento y monitorear el embarazo adecuadamente.

No se dispone de datos de un tratamiento con ácido ursodesoxicólico sobre la fertilidad en humanos.

Se recomiendan métodos anticonceptivos no hormonales o anticonceptivos con bajas dosis de estrógenos. Sin embargo, las pacientes que están tomando Ursofalk® 250 mg cápsulas para disolver cálculos biliares deberían usar un método anticonceptivo confiable sin hormonas, ya que los anticonceptivos hormonales pueden promover la formación de los mismos. Antes de comenzar el tratamiento debe excluirse la posibilidad de embarazo.

Lactancia:

Basado en pocos casos documentados se ha observado que el ácido ursodesoxicólico se excreta mínimamente en la leche materna, por lo que es poco probable que existan reacciones adversas en lactantes.



EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y DE UTILIZAR MÁQUINAS:

No se observó ningún tipo de efecto de Ursofalk® 250mg/5ml suspensión sobre la capacidad para conducir y de utilizar máquinas.

EFFECTOS ADVERSOS:

La evaluación de los efectos adversos se basó en los siguientes datos de frecuencia:

Muy frecuente (≥ 1/10)

Frecuente (≥ 1/100 a < 1/10)

Ocasional (≥ 1/10.000 a < 1/1.000)

Poco frecuente (≥ 1/10.000 a < 1/1.000)

Muy poco frecuente / desconocido (< 1/10.000 / no se puede estimar la frecuencia sobre la base de los datos disponibles)

Trastornos gastrointestinales:

En estudios clínicos se observó con frecuencia heces blandas o bien diarrea.

Con muy poca frecuencia se produjo dolor severo en el cuadrante superior derecho del abdomen durante el tratamiento de la cirrosis biliar primaria.

Trastornos hepáticos y biliares:

Durante el tratamiento con ácido ursodesoxicólico puede producirse en casos muy poco frecuentes una calcificación de los cálculos biliares.

Durante el tratamiento de la cirrosis biliar primaria en el estadio avanzado de la enfermedad, se observó con muy poca frecuencia una descompensación de la cirrosis hepática que involucionó parcialmente después de discontinuar la terapia.

Enfermedades de la piel y del tejido celular subcutáneo:

Con muy poca frecuencia se puede producir una urticaria.

Aviso de sospecha de efectos adversos:

El aviso de la sospecha de efectos adversos después de la autorización del medicamento es de suma importancia. Posibilita una supervisión continua de la relación riesgo-beneficio del medicamento. Se les solicita a los profesionales del área de la salud a informar cada sospecha de efectos adversos a

www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/notificar.asp o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234 y comunicar a farmacovigilancia.argentina@biotoscana.com.

SOBREDOSIS:

Las sobredosis pueden provocar diarreas. En general no es probable que se presenten otros síntomas de sobredosis, dado que empeora la absorción del ácido ursodesoxicólico al incrementarse la dosis y por ello, aumenta la excreción por las heces.

Se puede prescindir de las medidas específicas contrarrestantes; las consecuencias de la diarrea deben tratarse en forma sintomática mediante compensación de líquido y de electrolitos.

El uso prolongado de ácido ursodesoxicólico en dosis altas (28-30 mg/Kg/día) en pacientes con colangitis esclerosante primaria (uso off-label) con frecuencia conllevó una mayor frecuencia de efectos adversos graves.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los siguientes centros de toxicología:
Hospital de pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962 - 6666 / 2247
Hospital A. Posadas: (011) 4654 - 6648 / 4658 - 7777

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:

Mantener a temperatura ambiente (15-25°C) y en lugar seco.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Se debe agitar bien el frasco cerrado antes de usar.

Este medicamento no deberá ser utilizado después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.

PRESENTACIONES:

Estuche conteniendo 1 frasco con 250 ml de suspensión para uso oral.

Tipo y contenido del envase:

Frasco de vidrio marrón con cierre a prueba de niños.

Este medicamento debe ser administrado sólo bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica.

Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema actual; no se lo recomienda a otras personas.

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MÉDICO

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD: CERTIFICADO N° 46.177

Titular del certificado:

Dr. Falk Pharma GmbH, Leinenweberstrasse 5, 79108 Friburgo, Alemania.

Elaborado en:

Vifor AG Zweigniederlassung, Medichemie Ettingen, Brühlstrasse 50, 4107 Ettingen, Suiza.

Importado y comercializado por su representante en Argentina:

Biotoscana Farma S.A. Av. Pres. Arturo Illia N°668, Villa Sarmiento, Morón, Pcia. de Buenos Aires, Argentina.

Dirección Técnica: Farm. Patricia Rutowicz.

Fecha de revisión del texto: Marzo/2017, Basado en el Prospecto de Dr. Falk Pharma GmbH Versión Mayo/2014.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2017 - Año de las Energías Renovables

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2017-19599679-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 8 de Septiembre de 2017

Referencia: 6812-17-9 PROSPECTO URSOFALK SUSPENSION CERT46177

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 10 pagina/s.

Reinaldo Marcos Mosquera
Asesor Técnico
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

PROYECTO DE PROSPECTO



Ursofalk®
Ácido ursodesoxicólico 250 mg
Cápsulas

Venta bajo receta

Industria Alemana

COMPOSICIÓN:

Cada cápsula contiene:

Ácido ursodesoxicólico (Ph.Eur.) 250 mg. Excipientes: Almidón de maíz (Ph.Eur.), Estearato de magnesio (Ph.Eur.), Sílice coloidal anhidra (Ph.Eur.). *Composición de la cápsula:* Gelatina (Ph.Eur.), Dióxido de titanio [E 171] (Ph.Eur.), Agua purificada (Ph.Eur.), Laurilsulfato sódico (Ph.Eur.).

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Terapia hepática y biliar. Agente disgregante de cálculos biliares.
Código ATC: A05AA02 y A05B

FORMA FARMACÉUTICA:

Cápsulas. Aspecto: cápsula dura de gelatina blanca opaca, tamaño de la cápsula 0, conteniendo un polvo blanco compacto o granulado.

INDICACIONES TERAPÉUTICAS:

Disolución de cálculos de colesterol en la vesícula biliar. Los cálculos biliares no deben ser radiopacos a los rayos X y no deben sobrepasar los 15 mm de diámetro. La función de la vesícula biliar no debe estar alterada en forma significativa a pesar de los cálculos biliares.

Tratamiento de la gastritis por reflujo biliar.

Tratamiento de la cirrosis biliar primaria (CBP) en pacientes sin cirrosis hepática descompensada.

Niños y adolescentes: para el tratamiento de enfermedades hepatobiliares relacionadas con la fibrosis quística en niños de 6 años a menores de 18 años.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS:

Propiedades farmacodinámicas:

Pequeñas cantidades de ácido ursodesoxicólico se encuentran en la bilis humana. Luego de la administración de ácido ursodesoxicólico por vía oral, se reduce la saturación del colesterol presente en la bilis al inhibir la absorción intestinal de colesterol y al disminuir la secreción de colesterol en la bilis. Se presume que, como resultado de la dispersión del colesterol y de la formación de cristales líquidos, se produce una disolución gradual de los cálculos biliares de colesterol.

De acuerdo con los conocimientos actuales, se cree que en las enfermedades hepáticas y colestásicas, el efecto del ácido ursodesoxicólico se debe al intercambio relativo de ácidos biliares lipofílicos, símil detergentes y tóxicos por el ácido ursodesoxicólico hidrofílico, citoprotector y atóxico. También se considera que sus efectos se deben a una mejoría de la capacidad secretoria de los hepatocitos y a procesos regulatorios del sistema inmune.

Niños y jóvenes:

Fibrosis quística

Existen informes clínicos con experiencia a largo plazo por más de 10 años en el tratamiento con ácido ursodesoxicólico en pacientes pediátricos con fibrosis quística en relación con enfermedades hepatobiliares.

Hay evidencia de que el tratamiento con ácido ursodesoxicólico puede disminuir la proliferación de las vías biliares, deteniendo la progresión del daño histológico e incluso revirtiendo los cambios hepatobiliares si el tratamiento se realiza en un estadio temprano de la fibrosis quística en relación con enfermedades hepatobiliares.

El tratamiento con ácido ursodesoxicólico debe iniciarse tan pronto como el diagnóstico de la fibrosis quística en relación con enfermedades hepatobiliares esté disponible con el fin de optimizar la eficacia del tratamiento.

Propiedades farmacocinéticas:

El ácido ursodesoxicólico administrado por vía oral se absorbe rápidamente en el yeyuno e íleon proximal por transporte pasivo y en el íleon terminal por transporte activo. La tasa de absorción es generalmente del 60-80%. Luego de la absorción, el ácido biliar es sometido a conjugación hepática casi completa con los aminoácidos glicina y taurina, y luego es excretado con la bilis. La depuración de primer paso a través del hígado es de hasta el 60%.

La cantidad de ácido ursodesoxicólico más hidrofílico que se acumula en la bilis depende de la dosis diaria, del trastorno o patología hepática subyacente y de la condición del hígado. Al mismo tiempo, se observa una disminución relativa de los otros ácidos biliares más lipofílicos.

Bajo la influencia de las bacterias intestinales, hay una degradación parcial a ácido 7-ceto-litocólico y ácido litocólico. El ácido litocólico es hepatotóxico y produce daño del parénquima hepático en diversas especies animales. En los seres humanos sólo se absorben cantidades muy pequeñas que son sulfatadas en el hígado y, por lo tanto, detoxificadas antes de ser excretadas en la bilis y finalmente en las heces. La vida media biológica del ácido ursodesoxicólico es de 3,5-5,8 días.

Datos preclínicos de seguridad:

Toxicidad aguda

Los estudios de toxicidad aguda en animales no han revelado ninguna lesión por toxicidad.

Toxicidad crónica

Los estudios de toxicidad subcrónica en monos demostraron efectos hepatotóxicos en los grupos que recibieron altas dosis, incluyendo cambios funcionales (por ej. cambios en las enzimas hepáticas) y cambios morfológicos tales como proliferación de los conductos biliares, focos inflamatorios y necrosis hepatocelular. Estos efectos tóxicos son más probablemente atribuibles al ácido litocólico, un metabolito del ácido ursodesoxicólico, que en los monos, a diferencia de los seres humanos, no es detoxificado. La experiencia clínica confirma que los efectos hepatotóxicos descritos no tienen una relevancia aparente en seres humanos.

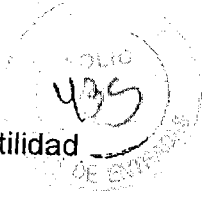
Potencial carcinogénico y mutagénico

Los estudios a largo plazo en ratones y ratas no mostraron evidencias de que el ácido ursodesoxicólico tenga potencial carcinogénico. Las pruebas de toxicología genética *in vitro* e *in vivo* con ácido ursodesoxicólico fueron negativas.

Toxicidad reproductiva

En estudios en ratas se observó aplasia de la cola luego de una dosis de 2000 mg de ácido ursodesoxicólico por Kg de peso corporal. En conejos no se encontraron 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 perinatal o posnatal de las crías.



POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION:

No existen límites de edad para usar Ursofalk® 250 mg cápsulas.

En caso que el paciente pesara menos de 47 Kg o si le es imposible la deglución de Ursofalk® 250 mg cápsulas, tiene a su disposición Ursofalk® 250mg/5ml suspensión.

Para las distintas indicaciones se recomiendan las siguientes dosis diarias (vía oral):

Disolución de cálculos biliares de colesterol:

Aproximadamente 10 mg de ácido ursodesoxicólico por Kg de peso corporal, equivalente a:

hasta 60 kg	2 cápsulas
61 a 80 kg	3 cápsulas
81 a 100 kg	4 cápsulas
Más de 100 kg	5 cápsulas

Las cápsulas deben tragarse enteras con un poco de líquido a la noche antes de acostarse. Las cápsulas deben tomarse con regularidad.

El tiempo requerido para la disolución de los cálculos biliares es generalmente de 6-24 meses. Si después de 12 meses no hay disminución del tamaño de los cálculos biliares, el tratamiento no debería continuar.

El éxito del tratamiento debe controlarse mediante un examen de ultrasonido o rayos X cada 6 meses. En los exámenes de seguimiento debe realizarse un control para ver si hubo calcificación de los cálculos en ese lapso de tiempo. Si ese es el caso, el tratamiento debe interrumpirse.

Tratamiento de la gastritis por reflujo biliar:

Debe tomarse 1 cápsula de Ursofalk® 250 mg, tragada entera con un poco de líquido, una vez al día a la noche antes de acostarse.

Para el tratamiento de la gastritis por reflujo biliar, Ursofalk® 250 mg cápsulas debe tomarse generalmente durante 10 – 14 días. Habitualmente la duración del tratamiento depende de la evolución de la patología. El médico responsable del tratamiento decidirá la duración del mismo según cada caso particular.

Tratamiento de la cirrosis biliar primaria (CBP):

La dosis diaria depende del peso corporal y varía de 3 a 7 cápsulas (14 ± 2 mg de ácido ursodesoxicólico por Kg de peso corporal/día).

Durante los primeros 3 meses de tratamiento, Ursofalk® 250 mg cápsulas debe tomarse en dosis divididas a lo largo del día. Al mejorar los valores hepáticos, la dosis diaria puede tomarse una vez al día por la noche.

Peso corporal (Kg)	Ursofalk® 250 mg cápsulas			
	3 primeros meses			posteriormente
	Mañana	Mediodía	Noche	Noche (1 vez/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
Más de 110	2	2	3	7

Las cápsulas deben tragarse enteras con un poco de líquido. Ursofalk® 250 mg cápsulas debe tomarse con regularidad.

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



indefinidamente.

En pacientes con cirrosis biliar primaria, rara vez pueden empeorar los síntomas clínicos al inicio del tratamiento, por ej. puede aumentar el prurito. En este caso, el tratamiento debe continuar inicialmente con una cápsula diaria de UrsOfalk® 250 mg cápsulas y luego la dosis se incrementa gradualmente (aumento semanal de la dosis diaria de a una cápsula por vez) hasta que se alcance nuevamente la dosis indicada para el correspondiente régimen de dosificación.

Niños y adolescentes:

Fibrosis quística en niños de 6 hasta 18 años

20 mg/kg/día en 2-3 tomas separadas, si fuera necesario se puede aumentar la dosis a 30 mg/kg/día.

Peso corporal (kg)	Dosis diaria (mg/kg)	UrsOfalk® 250 mg cápsulas		
		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

CONTRAINDICACIONES:

UrsOfalk® 250 mg cápsulas no debe usarse en pacientes con:

- Inflamación aguda de la vesícula o la vía biliar.
- Oclusión de la vía biliar (oclusión del conducto biliar común o del conducto cístico).
- Episodios frecuentes de cólico biliar.
- Cálculos biliares calcificados radiopacos.
- Contractilidad anormal de la vesícula biliar.
- Hipersensibilidad a los ácidos biliares o a cualquier otro ingrediente del producto medicinal.

Niños y adolescentes:

- Hepatoportoenterostomía sin éxito y/o no recuperación de un flujo normal de la bilis en niños sometidos a una atresia biliar.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO:

UrsOfalk® 250 mg cápsulas debe utilizarse bajo supervisión médica.

Durante los primeros 3 meses de tratamiento, el médico debe monitorear los parámetros de función hepática AST (SGOT), ALT (SGPT) y γ -GT cada 4 semanas y luego cada 3 meses. El monitoreo de dichos parámetros debe garantizar el diagnóstico precoz de cualquier trastorno de la función hepática. Esto también se aplica a los pacientes con estadios avanzados de cirrosis biliar primaria. Esto además permite advertir rápidamente si el paciente con cirrosis biliar primaria está respondiendo al tratamiento.

Utilización para la disolución de cálculos de colesterol en la vesícula biliar:

Con el fin de evaluar el progreso del tratamiento y detectar a tiempo una calcificación de los cálculos biliares, debería hacerse a los 6-10 meses, dependiendo del tamaño del

437
cálculo biliar, una radiografía general y final de la vesícula biliar (colecistografía oral) en posición erguida y acostado (con control ecográfico de la evolución).
Ursofalk® 250 mg cápsulas no debería ser utilizado si la vesícula biliar no puede visualizarse en las imágenes de rayos X, en casos de cálculos biliares calcificados, trastornos de la contractilidad de la vesícula biliar o episodios frecuentes de cólico biliar.

Las pacientes mujeres que usan Ursofalk® 250 mg cápsulas para disolver cálculos biliares, deben utilizar un método anticonceptivo no hormonal efectivo, pues los anticonceptivos hormonales pueden estimular la formación de cálculos biliares (ver FERTILIDAD, EMBARAZO Y LA LACTANCIA).

Utilización para el tratamiento de pacientes con cirrosis biliar primaria en estado avanzado:

En casos aislados se ha observado una descompensación de la cirrosis, reversible parcialmente al interrumpir el tratamiento.

En pacientes con cirrosis biliar primaria puede ocurrir en casos aislados al principio del tratamiento que los síntomas clínicos (por ejemplo, prurito) pueden agravarse. Si esto sucede, debería reducirse la dosis a una cápsula de Ursofalk® 250 mg cápsulas diaria. Posteriormente debería aumentarse la dosis como se indica en POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION.

Si el paciente tiene diarrea hay que reducir la dosis. El tratamiento debe interrumpirse si la diarrea es persistente.

Embarazo:

El fármaco debe utilizarse durante el embarazo sólo si es claramente necesario.

No hay datos controlados durante el embarazo en humanos.

Se debe descartar la posibilidad de embarazo antes de comenzar el tratamiento (ver FERTILIDAD, EMBARAZO Y LA LACTANCIA).

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS:

Ursofalk® 250 mg cápsulas no debe administrarse concomitantemente con colestiramina, colestipol o antiácidos que contengan hidróxido de aluminio y/o esmectita (arcilla), ya que estas preparaciones se unen al ácido ursodesoxicólico en el intestino y en consecuencia inhiben su absorción y eficacia. En caso de ser necesario el uso de una preparación que contenga alguna de estas sustancias, esta deberá tomarse al menos 2 horas antes o después de Ursofalk® 250 mg cápsulas.

Ursofalk® 250 mg cápsulas puede afectar la absorción intestinal de ciclosporina. Por lo tanto, en pacientes que reciben tratamiento con ciclosporina, el médico deberá controlar las concentraciones sanguíneas de esta sustancia para ajustar la dosis de ciclosporina en caso de ser necesario.

En casos aislados, Ursofalk® 250 mg cápsulas puede disminuir la absorción de ciprofloxacina.

En un estudio clínico realizado con individuos voluntarios sanos la administración concomitante de ácido ursodesoxicólico (500 mg/día) y rosuvastatina (20 mg/día) produjo niveles plasmáticos levemente aumentados de rosuvastatina. Se desconoce la relevancia clínica de esta interacción, también en relación a otras estatinas.

Se ha demostrado en individuos voluntarios sanos que el ácido ursodesoxicólico disminuye las concentraciones plasmáticas máximas (C_{max}) y el área bajo la curva (AUC) del antagonista cálcico nitrendipina. En los casos de administración concomitante de nitrendipina y ácido ursodesoxicólico se recomienda una supervisión,



estricta. Eventualmente resulta necesario aumentar la dosis de nitrendipina. También se ha reportado atenuación de los efectos terapéuticos de la dapsona. Estas observaciones, en conjunto con los hallazgos *in vitro*, pueden indicar que el ácido ursodesoxicólico posiblemente induce las enzimas del citocromo P450 3A. Sin embargo, en un exhaustivo estudio clínico de interacción farmacológica con budesonida, un conocido sustrato del citocromo P450 3A, no se observó una inducción por ácido ursodesoxicólico. Los estrógenos y las sustancias que reducen el colesterol como el clofibrato, pueden promover la formación de cálculos biliares y de este modo contrarrestar los efectos del ácido ursodesoxicólico en la disolución de los cálculos biliares.

FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA:

Embarazo:

No hay estudios adecuados o bien controlados sobre el uso de ácido ursodesoxicólico en mujeres embarazadas, y no existen datos adecuados sobre su uso especialmente en el primer trimestre de embarazo. Dado que los estudios de reproducción en animales no siempre son predictivos de la respuesta en humanos, este fármaco debe utilizarse durante el embarazo sólo si es claramente necesario.

Datos limitados en humanos en el tratamiento de la colestasis intrahepática del embarazo indicaron que este fármaco fue beneficioso para la madre y seguro para el feto. Sin embargo, hasta que se disponga de datos adicionales, el ácido ursodesoxicólico se debe usar en mujeres embarazadas sólo cuando sea realmente necesario.

Fertilidad:

Las mujeres en edad fértil deben ser tratadas solamente si utilizan anticoncepción eficaz y seguro.

Se debe descartar la posibilidad de embarazo antes de comenzar el tratamiento.

Si se produce un embarazo durante el tratamiento, el médico deberá evaluar la discontinuación del medicamento y monitorear el embarazo adecuadamente.

No se dispone de datos de un tratamiento con ácido ursodesoxicólico sobre la fertilidad en humanos.

Se recomiendan métodos anticonceptivos no hormonales o anticonceptivos con bajas dosis de estrógenos. Sin embargo, las pacientes que están tomando Ursofalk® 250 mg cápsulas para disolver cálculos biliares deberían usar un método anticonceptivo confiable sin hormonas, ya que los anticonceptivos hormonales pueden promover la formación de los mismos. Antes de comenzar el tratamiento debe excluirse la posibilidad de embarazo.

Lactancia:

Basado en pocos casos documentados se ha observado que el ácido ursodesoxicólico se excreta mínimamente en la leche materna, por lo que es poco probable que existan reacciones adversas en lactantes.

EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y DE UTILIZAR MÁQUINAS:

Ursofalk® 250 mg cápsulas no tiene influencia o influye sólo de modo insignificante sobre la capacidad de conducir y de operar maquinarias.

EFFECTOS ADVERSOS:

La evaluación de los efectos adversos se basa en la siguiente información de frecuencia:

Muy frecuentes (≥1/10)



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

Ocasional ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)

Poco frecuente ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)

Muy poco frecuente / desconocidos ($< 1/10.000$ / no pueden estimarse a partir de los datos disponibles)

Trastornos gastrointestinales:

En los ensayos clínicos, los reportes de heces pastosas o diarrea durante el tratamiento con ácido ursodesoxicólico fueron frecuentes.

Muy poco frecuente se observó dolor severo en hipocondrio derecho durante el tratamiento de la cirrosis biliar primaria.

Trastornos hepato biliares:

En casos muy poco frecuentes puede ocurrir calcificación de los cálculos biliares durante el tratamiento con ácido ursodesoxicólico.

En casos muy poco frecuentes se observó descompensación de cirrosis hepática durante el tratamiento de los estadios avanzados de cirrosis biliar primaria, la cual mejoró parcialmente tras interrumpir el tratamiento.

Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo:

Con muy poca frecuencia puede ocurrir urticaria.

Aviso de sospecha de efectos adversos:

El aviso de la sospecha de efectos adversos después de la autorización del medicamento es de suma importancia. Posibilita una supervisión continua de la relación riesgo-beneficio del medicamento. Se les solicita a los profesionales del área de la salud a informar cada sospecha de efectos adversos a ANMAT: www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/notificar.asp o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234 y a farmacovigilancia.argentina@biotoscana.com

SOBREDOSIS:

En casos de sobredosis puede ocurrir diarrea. En general, es improbable que existan otros síntomas de sobredosis, ya que la absorción del ácido ursodesoxicólico disminuye al aumentar la dosis y por lo tanto se excreta una mayor cantidad en las heces. Las consecuencias de la diarrea pueden contrarrestarse mediante la restitución del equilibrio hídrico y electrolítico.

El uso prolongado de ácido ursodesoxicólico en dosis altas (28-30 mg/Kg/día) en pacientes con colangitis esclerosante primaria (uso off-lábel) con frecuencia conllevó una mayor frecuencia de efectos adversos graves.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los siguientes centros de toxicología:

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

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

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

No almacenar por encima de 25°C.

MANTENER EL MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

PRESENTACIONES

Envase conteniendo 50 o 100 cápsulas.

Dra. Patricia E. Rutowicz
IF-2017-19603209-APN-DEMA#ANMAT
Apoderada
Biotoscana Farma S.A.



Tipo y contenido del envase:

Folio de PVC, transparente, incoloro, sellado con laca de sellado en caliente sobre folio de aluminio.

Este medicamento debe ser administrado sólo bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica.

Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema actual; no se lo recomiende a otras personas.

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MÉDICO

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD:
CERTIFICADO N° 46.177**

Titular del certificado:

Dr. Falk Pharma GmbH, Leinenweberstrasse 5, 79108 Friburgo, Alemania.

Elaborado en:

Losan Pharma GmbH, Otto-Hahn-Strasse 13, 79395 Neuenburg, Alemania.

Importado y comercializado por su representante en Argentina:

Biotoscana Farma S.A. Av. Pres. Arturo Illia N°668, Villa Sarmiento, Morón, Pcia. de Buenos Aires, Argentina.

Dirección Técnica: Farm. Patricia Rutowicz.

Fecha de revisión del texto: Marzo/2017, Basado en el Prospecto de Dr. Falk Pharma GmbH Versión Agosto/2016.

Dra. Patricia E. Rutowicz
Directora Técnica
Inscrita
IF-2017-19603209-APN-DERM#ANMAT
Biotoscana Farma S.A.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2017 - Año de las Energías Renovables

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2017-19603209-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 8 de Septiembre de 2017

Referencia: 6812-17-9 PROSPECTO URSOFALK CAPSULAS CERT46177

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 8 pagina/s.

Reinaldo Marcos Mosquera
Asesor Técnico
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica