

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Bilifalk 250 mg cápsulas duras

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula contiene:

Principio activo:

Ácido ursodeoxicólico (UDCA)..... 250 mg

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsulas duras de color blanco.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Bilifalk está indicado en adultos para el tratamiento de la cirrosis biliar primaria.

Población pediátrica

Tratamiento del trastorno hepatobiliar asociado a fibrosis quística en niños y adolescentes de 6 años a menos de 18 años de edad.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

La dosis diaria recomendada, por vía oral, es de 15 mg por kg de peso corporal repartida en 2 ó 3 tomas, lo que equivale a:

3 Cápsulas/día en adultos hasta 60 kg

4 Cápsulas/día en adultos a partir de 60 kg

Población pediátrica

Niños y adolescentes de 6 años a menos de 18 años de edad con fibrosis quística:

20 mg/kg/día repartidos en 2-3 tomas, de ser necesario se incrementará a 30 mg/kg/día.

Peso corporal PC [kg]	Dosis diaria [mg/kg PC]	Bilifalk 250 mg cápsulas duras		
		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

Personas de edad avanzada

No se han realizado estudios adecuados en la población geriátrica. No obstante, no se prevén problemas geriátricos que limiten la utilidad de este medicamento en personas de edad avanzada.

Insuficiencia renal

No es necesario ajuste de dosis.

Insuficiencia hepática

No se han realizado estudios adecuados en paciente con insuficiencia hepática. No obstante, aunque en ciertos procesos degenerativos de origen hepático se puede producir un incremento de la concentración sanguínea a nivel de la vena porta y una reducción del aclaramiento hepático, la absorción intestinal no se ve afectada, por lo que no se requiere ajuste de dosis en estos casos.

Duración del tratamiento:

En la cirrosis biliar primaria la duración del tratamiento está en función de la evolución de la enfermedad. Suele mantenerse el tratamiento hasta que el paciente se somete a trasplante hepático.

La suspensión del tratamiento durante más de 3-4 semanas puede originar la reversión del proceso y alargar la duración del mismo, originando además reaparición de la sintomatología y alteraciones analíticas.

Forma de administración

Las cápsulas se deberán ingerir enteras, sin masticar, con un poco de líquido.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo, a los ácidos biliares o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1
- Inflamación aguda de la vesícula biliar o del tracto biliar.
- Oclusión del tracto biliar (oclusión del conducto biliar común o del conducto cístico).
- Episodios frecuentes de cólicos biliares.

- Cálculos biliares calcificados radio-opacos.
- Contractilidad de la vesícula biliar imposibilitada.

Población pediátrica

- Portoenterostomía fracasada o sin recuperación de un buen flujo biliar en niños con atresia biliar.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Este medicamento debe tomarse bajo supervisión médica.

Durante los 3 primeros meses de tratamiento, los parámetros de la función hepática AST (SGOT), ALT (SPGT) y γ -GT deben ser monitorizados por el médico cada 4 semanas y, después, cada 3 meses. Esto aparte de permitir la identificación de los pacientes tratados de cirrosis biliar primaria que responden y los que no responden, esta monitorización también puede ser capaz de detectar de manera temprana un potencial deterioro hepático, particularmente en el caso de pacientes con cirrosis biliar primaria en estado avanzado.

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

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

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

Las mujeres que utilicen Bilifalk 250 mg cápsulas para la disolución de los cálculos biliares, deben de utilizar un método contraceptivo no hormonal efectivo, ya que los métodos contraceptivos hormonales pueden incrementar la litiasis biliar (Ver secciones 4.5 y 4.6).

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

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

Se procurará mantener una dieta moderada en calorías y colesterol.

En algunos casos aislados de pacientes con CBP, puede producirse un empeoramiento de la sintomatología clínica al inicio del tratamiento, p. ej., agudización del prurito. Si se presentara esta situación se debe reducir la dosis a una cápsula de Bilifalk 250 mg cápsulas al día e incrementar la dosis de nuevo según se describe en la sección 4.2

Si se presenta diarrea, la dosis ha de reducirse y en caso de persistir ésta, la terapia ha de discontinuarse.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se recomienda la administración concomitante de Bilifalk 250 mg con: colestiramina, colestipol, o antiácidos que contengan hidróxido de aluminio y/o smectita (óxido de aluminio) ya que estas preparaciones se unen al ácido ursodeoxicólico en el intestino y por tanto inhiben su absorción y eficacia (Ver apartado 4.4.). En el caso de que sea necesario tomar alguna de estas sustancias, su ingestión debe de realizarse al menos 2 horas antes o después.

Bilifalk cápsulas puede afectar la absorción de ciclosporina del intestino. En pacientes que reciben tratamiento con ciclosporina, las concentraciones sanguíneas de esta sustancia deben de ser controladas por el medico y de ser necesario ajustar la dosis de ciclosporina.

En casos aislados, Bilifalk cápsulas puede reducir la absorción de ciprofloxacino.

En un estudio clínico realizado con voluntarios sanos, la utilización concomitante de UDCA (500 mg/día) y rosuvastatina dio como resultado un ligero incremento de los niveles plasmáticos de rosuvastatina. Se desconoce la relevancia clínica de esta interacción también con otras estatinas.

El ácido ursodeoxicólico ha demostrado reducir las concentraciones de los picos plasmáticos ($C_{máx}$) y el área bajo la curva (AUC) del antagonista del calcio nitrendipino en voluntarios sanos. Se recomienda una estrecha monitorización de los resultados en el uso simultáneo de nitrendipino y ácido ursodeoxicólico. Podría ser necesario un incremento de la dosis de nitrendipino. Se ha informado también de una interacción con una reducción del efecto terapéutico de la dapsona. Estas observaciones junto con los hallazgos “*in vitro*” de podrían indicar un potencial del ácido ursodeoxicólico para inducir el citocromo P450 3A4 enzimático. Sin embargo, la inducción no se ha observado en un estudio de interacción bien diseñado con budesónida, que es un sustrato conocido de citocromo P450 3A.

Los estrógenos y los agentes para disminuir el colesterol sanguíneo tales como clofibrato incrementan la secreción de colesterol hepático pudiendo por lo tanto estimular la litiasis biliar, que es un efecto contrario al de UDCA utilizado para la disolución de los cálculos biliares.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Los estudios en animales no han mostrado una influencia de UDCA sobre la fertilidad (ver sección 5.3). No se dispone de datos en humanos sobre los efectos en la fertilidad tras un tratamiento con ácido ursodeoxicólico.

No se dispone de datos o sólo hay una cantidad de datos limitada sobre el uso de ácido usodeoxicólico en mujeres embarazadas. Estudios en animales han mostrado toxicidad en la reproducción durante la primera fase de la gestación (ver sección 5.3).

Bilifalk 250 mg cápsulas no debe de utilizarse durante el embarazo a no ser que sea claramente necesario.

Las mujeres en edad fértil han de ser tratadas sólo si están utilizando un método anticonceptivo fiable, siendo recomendables los métodos no hormonales u orales de baja carga estrogénica.

Sin embargo en las pacientes que toman Bilifalk para la disolución de los cálculos biliares, deben de utilizarse métodos efectivos no hormonales, ya que los métodos anticonceptivos

hormonales orales pueden incrementar la litiasis biliar. La posibilidad de un embarazo debe ser excluida antes de comenzar el tratamiento

De acuerdo a unos pocos casos documentados de mujeres en periodo de lactancia, los niveles de ácido ursodeoxicólico son muy bajos y probablemente no son de esperar efectos adversos en el lactante.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria.

La influencia de Bilifalk 250 mg sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8 Reacciones adversas

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

Muy frecuentes ($\geq 1/10$)

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

Poco frecuentes ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$)

Raras ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$):

Muy raras / Frecuencia no conocida ($< 1/10,000$ / No puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Trastornos Gastrointestinales:

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

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

Trastornos Hepatobiliares:

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

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

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Muy raramente, puede aparecer urticaria.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano. Website: www.notificaRAM.es

4.9 Sobredosis

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

No son necesarias medidas correctivas. Las consecuencias de la diarrea deben ser tratadas sintomáticamente con la restauración del equilibrio de fluidos y electrolitos.

Información adicional sobre poblaciones especiales:

El tratamiento con altas dosis de ácido ursodeoxicólico a largo plazo (28-30 mg/kg/día) en pacientes con colangitis esclerosante primaria (uso no autorizado) se asoció con altos índices de efectos adversos

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: biliar y terapia hepática, preparaciones ácidos biliares, código ATC: A05AA02

En cirrosis biliar primaria, el ácido ursodeoxicólico mejora parámetros bioquímicos hepáticos e histológicos. Respecto a las manifestaciones clínicas se objetivó una disminución del prurito al final del tratamiento, sobre el resto de manifestaciones clínicas no se objetivaron diferencias.

Población pediátrica

Fibrosis quística

A partir de informes clínicos se dispone de una larga experiencia, de 10 años y más, en el tratamiento con UDCA de pacientes pediátricos con enfermedad hepatobiliar asociada a fibrosis quística (EHAFQ). Hay evidencias de que el tratamiento con UDCA puede disminuir la proliferación de conductos biliares, detener la progresión del daño histológico e incluso revertir las alteraciones hepatobiliares si se administra en una fase temprana de EHAFQ. Con el fin de mejorar su eficacia, el tratamiento con UDCA debe de comenzarse tan pronto como se haya diagnosticado la EHAFQ.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción y distribución

El ácido ursodeoxicólico se absorbe a través del yeyuno y el íleon por difusión pasiva, y en el íleon también por transporte activo. Hasa un 20% de la dosis inicial puede absorberse a nivel del colon, por lo que pueden alcanzarse concentraciones altas en la bilis de los pacientes que han sufrido una resección ileal, efecto que depende de la dosis oral del fármaco administrada.

El promedio de absorción varía entre el 30% y el 60% de la dosis administrada, llegando la concentración biliar máxima a una fase de meseta cuando la dosis oral oscila entre 10 y 12 mg/kg. La distribución tisular se limita a los órganos enterohepáticos y al plasma.

El ácido ursodeoxicólico se une entre un 96-99% a proteínas séricas.

Biotransformación

El 60% de la cantidad de ácido ursodeoxicólico absorbido se aclara a nivel hepático, donde se conjuga completamente con glicina ó taurina, dando lugar a los correspondientes derivados (UDC-gli/UDC-tau) que, tras diversos procesos metabólicos dan lugar al ácido litocólico, que se considera el principal metabolito del ácido ursodeoxicólico.

Eliminación

La excreción del ácido ursodeoxicólico y sus metabolitos se produce principalmente por vía fecal. Una pequeña proporción se elimina, asimismo, por vía renal.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

No se han observado reacciones de toxicidad relacionadas con la administración de ácido ursodeoxicólico a diversos modelos animales (ratón, rata y conejo). Los estudios de toxicidad subaguda (8,5 semanas) en rata han demostrado la ausencia de efectos adversos a dosis de hasta 1000 mg/kg/día. Asimismo, la administración a ratas de dosis de hasta 50 veces la dosis terapéutica en humanos no se ha relacionado en ningún caso con daño hepático. No se han observado tampoco posibles efectos teratógenos ni mutagénicos tras la administración de ácido ursodeoxicólico.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Almidón de maíz
 Estearato magnésico
 Sílice coloidal
 Dióxido de titanio (E 171)
 Gelatina
 Laurilsufato sódico
 Agua purificada

6.2 Incompatibilidades

No se han descrito.

6.3 Periodo de validez

3 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blíster de Alu/PVC (0,02mm/0,25mm)

Cada envase contiene 60 cápsulas duras.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Dr. Falk Pharma GmbH
Leinenweberstrasse 5
79108 Freiburg
Alemania
Tel.: +49 (0)761/1514-0
Fax.: +49 (0)761/1514-321
e-mail: zentrale@drfalkpharma.de

8. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

64.342

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACION DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: octubre 2006

Fecha de la última renovación: octubre 2011

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Noviembre de 2015

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (<http://www.aemps.gob.es/>).