

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Adisocol 450 mg comprimidos EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido de ácido ursodesoxicólico 450 mg comprimidos EFG contiene 450 mg de ácido ursodesoxicólico (AUDC).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido

Adisocol 450 mg comprimidos EFG: comprimidos sin recubrimiento blancos a casi blancos, en forma de cápsula, de aproximadamente 17,5 mm x 9,0 mm de tamaño con una ranura y “G” “445” grabado en una cara y liso en la otra.

El comprimido se puede dividir en mitades iguales.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

1. Disolución de los cálculos de colesterol en pacientes:

- con uno o más cálculos biliares radiotransparentes (rayos X negativos) de rayos X, preferiblemente con un diámetro de no más de 2 cm, en una vesícula biliar que funciona bien;
- rechazo de un procedimiento quirúrgico o en el que la intervención quirúrgica no está indicada;
- en los que se ha demostrado una sobresaturación del colesterol mediante el análisis químico de la bilis producida por el drenaje del duodeno.

2. Colangitis biliar primaria.

Población pediátrica

3. Trastorno hepatobiliar asociado a fibrosis quística en niños de 6 a 18 años.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

La dosis se debe calcular en base al peso del paciente. La dosis calculada debe redondearse al número de comprimidos más cercano.

Disolución de cálculos de colesterol

Dosis habitual: 8 a 10 mg/kg/día, correspondientes a, por ejemplo, cuatro o seis comprimidos de 150 mg, o dos o tres comprimidos de 300 mg, o dos comprimidos de 450 mg. La dosis diaria se puede administrar dos o tres veces tras las comidas: se deben tomar siempre dos comprimidos tras la cena.

También se debe seleccionar una dosis única por la noche (p. ej., a pacientes de 60 kg, dos comprimidos de 300 mg por la noche). Esta dosis única se debe tomar preferiblemente una hora antes de acostarse y \pm dos horas tras la cena con un vaso de leche o un pequeño tentempié.

La duración del tratamiento para obtener la lisis de los cálculos biliares depende de su tamaño pero no se produce antes de tres a cuatro meses. Para evaluar apropiadamente el resultado del tratamiento se necesita determinar el tamaño de los cálculos con precisión al inicio del tratamiento y verificarlo regularmente, por ejemplo cada seis meses, lo que significa un nuevo registro de contraste con rayos X y/o grabación sonográfica.

En pacientes en los que tras seis meses de tratamiento con las dosis indicadas los cálculos no se reducen de tamaño, se recomienda determinar el índice litogénico en la bilis mediante drenaje duodenal. Cuando la bilis tiene un índice $> 1,0$ es poco probable que se pueda obtener un resultado favorable y es mejor considerar una forma diferente de tratamiento para los cálculos.

El tratamiento se debe continuar durante tres a cuatro meses después de que se haya establecido mediante una prueba de ultrasonido para verificar que los cálculos biliares se disuelven por completo. Una interrupción del tratamiento durante tres o cuatro semanas vuelve a provocar la saturación de la bilis y prolonga la duración media del tratamiento. La interrupción del tratamiento tras la disolución de los cálculos puede provocar recurrencia.

Colangitis biliar primaria

La dosis de ácido ursodesoxicólico en colangitis biliar primaria (estado I-III), en cantidades de 12-15 mg/kg/día, lo que es equivalente a cuatro u ocho comprimidos de 150 mg, dos a cuatro comprimidos de 300 mg, para tomar en dos a tres tomas durante el día, o dos comprimidos de 450 mg repartidos en dos tomas al día.

La dosis de ácido ursodesoxicólico en colangitis biliar estado IV y el aumento del contenido de bilirrubina sérica ($> 40\mu\text{g/l}$) debe ser en primera instancia sólo la mitad de la dosis normal (6 a 8 mg/kg/día). Después de eso la función hepática se debe monitorizar estrechamente tras varias semanas (una vez cada dos semanas durante seis semanas). Si no hay deterioro de la función hepática (AF, ALR (SGPT), AST (SGOT), γ -GT, bilirrubina) y no se produce un aumento del hormigueo, la dosis se puede incrementar al nivel habitual.

Además, la función hepática debe ser estrechamente monitorizada durante varias semanas. Si no se produce otra vez deterioro de la función hepática el paciente puede mantenerse en la dosis normal durante un tiempo prolongado.

En pacientes con colangitis biliar primaria estado IV sin bilirrubina sérica elevada, la dosis habitual de inicio se puede administrar directamente. De todos modos también se debe ejecutar un control preciso de la función hepática.

El tratamiento de la colangitis biliar primaria se debe evaluar regularmente en base a valores hepáticos (laboratorio) y hallazgos clínicos.

Población pediátrica

Niños con fibrosis quística de 6 a 18 años

Tratamiento de los problemas hepatobiliares como resultado de la fibrosis quística 20 mg/kg/día divididos en dos o tres dosis. Si fuese necesario, aumentar a 30 mg/kg/día. Esto se corresponde con de cuatro a diez comprimidos de 150 mg, dos a cinco comprimidos de 300 mg, o con de dos a tres comprimidos de 450 mg a tomar en una o dos tomas al día.

Forma de administración

Si el paciente tiene dificultad para tragar debido al tamaño del comprimido éste se puede dividirse fuese necesario por la ranura, de modo que se puedan tomar las dos mitades seguidas.

4.3. Contraindicaciones

Ácido ursodesoxicólico comprimidos no debe usarse en pacientes con:

- Inflamación aguda de la vesícula biliar o los conductos biliares.
- Oclusión del tracto biliar (oclusión del conducto biliar común o del conducto cístico).
- Episodios frecuentes de cólicos biliares.
- Cálculos biliares calcificados radiotransparentes de rayos X.
- Contractilidad alterada de la vesícula biliar.
- Hipersensibilidad a los ácidos biliares o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Úlceras gástricas y duodenales activas.

Población pediátrica

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

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Ácido ursodesoxicólico comprimidos se debe tomar bajo supervisión médica.

Durante los primeros tres meses de tratamiento los parámetros de función hepática AST (SGOT), ALT (SGPT) y γ -GT se deben monitorizar por un médico cada 4 semanas, y posteriormente una vez cada 3 meses. A parte de permitir la identificación de los pacientes que responden y no responden mientras están siendo tratados de colangitis biliar primaria, esta monitorización debería permitir también una detección temprana de un potencial deterioro hepático, particularmente en pacientes con colangitis biliar primaria avanzada.

Cuando se utiliza para disolver cálculos biliares:

Para poder evaluar la progresión terapéutica de la disolución de los cálculos biliares y para identificar oportunamente una posible calcificación de los cálculos, la vesícula biliar, según el tamaño de los cálculos, se debe visualizar de 6 a 10 meses tras el inicio del tratamiento (colecistografía oral) con imagen total y oclusiones y en posición de pie y acostado (detección con ultrasonido).

Si la vesícula biliar no se puede visualizar con rayos X, o en casos de cálculos biliares calcificados, contractilidad alterada de la vesícula biliar o episodios frecuentes de cólico biliar, el tratamiento con ácido ursodesoxicólico se debe suspender.

Cuando se usa para el tratamiento de la colangitis biliar primaria avanzada

En casos muy raros se observa descompensación de la cirrosis hepática, que disminuye parcialmente después de la interrupción del tratamiento.

En pacientes con CBP, los síntomas clínicos pueden empeorar en casos raros al inicio del tratamiento, p.ej., puede aumentar el prurito. En estos casos, el tratamiento debe continuar con una reducción de dosis e inmediatamente debe ser incrementado gradualmente a la dosis recomendada descrita en la sección 4.2.

Si aparece diarrea, la dosis se debe reducir y el tratamiento debe ser interrumpido en caso de diarrea persistente.

Las mujeres que toman ácido ursodesoxicólico para disolver los cálculos renales deben usar un método anticonceptivo no hormonal efectivo, mientras la contracepción hormonal puede aumentar la litiasis biliar (ver secciones 4.5 y 4.6).

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Ácido ursodesoxicólico comprimidos no se debe usar concomitantemente con colestiramina, colestipol o un antiácido, en base al hidróxido de aluminio y/o smectina (óxido de aluminio), porque estas preparaciones enlazan al ácido ursodesoxicólico en el intestino y de este modo inhiben su absorción y eficacia. Si el uso de uno de estos medicamentos es necesario, se debe tomar al menos 2 horas antes o después del ácido ursodesoxicólico.

Ácido ursodesoxicólico puede afectar a la absorción de ciclosporina en el intestino. En pacientes tratados con ciclosporina el nivel sanguíneo de ciclosporina se debe monitorizar y la dosis de ciclosporina se debe ajustar, si es necesario.

En casos aislados el ácido ursodesoxicólico puede reducir la absorción de ciprofloxacino.

En un estudio clínico en voluntarios sanos, el uso concomitante de AUDC (500 mg/día) y rosuvastatina (20 mg/día) resultó en un leve aumento de los niveles plasmáticos de rosuvastatina. La relevancia clínica de esta interacción, así como con otras estatinas, se desconoce.

El ácido ursodesoxicólico ha demostrado reducir la concentración plasmática máxima ($C_{m\acute{a}x}$) y el AUC del antagonista de calcio nitrendipina en voluntarios sanos. Se recomienda una monitorización estrecha de los resultados del uso concomitante de nitrendipina y ácido ursodesoxicólico. Puede ser necesario un aumento de la dosis de nitrendipina. Se ha informado también de una interacción con la reducción del efecto terapéutico de dapsona. Estas observaciones, junto con los hallazgos in vitro podrían ser un indicativo de que el ácido ursodesoxicólico puede inducir a las enzimas citocromo P450 3A. Aunque no se ha observado la inducción en un estudio de interacción bien diseñado con budesonida, que es un sustrato conocido del citocromo P450 3A.

Los estrógenos y los agentes reductores del colesterol como clofibrato aumentan la secreción del colesterol hepático y pueden, por tanto, estimular la litiasis biliar, lo cual contrarresta el efecto del ácido ursodesoxicólico en la disolución de los cálculos renales.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No existen datos o estos son limitados sobre el uso de ácido ursodesoxicólico en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han demostrado toxicidad reproductiva durante la fase de gestación temprana (ver sección 5.3).

Ácido ursodesoxicólico no se debe usar durante el embarazo, a menos que sea claramente necesario.

Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil sólo deben ser tratadas con ácido ursodesoxicólico si utilizan métodos anticonceptivos efectivos: se recomiendan anticonceptivos no hormonales o anticonceptivos orales con baja dosis de estrógenos. No obstante en pacientes que estén tomando ácido ursodesoxicólico para disolver los cálculos se debe utilizar un método anticonceptivo no hormonal, ya que los anticonceptivos orales hormonales pueden incrementar la litiasis biliar. Se debe excluir la posibilidad de embarazo al inicio del tratamiento.

Lactancia

De acuerdo a un número reducido de casos documentados de mujeres en periodo de lactancia los niveles de ácido ursodesoxicólico en leche son muy bajos y probablemente no se esperen reacciones adversas en niños lactantes.

Fertilidad

Los estudios en animales no demuestran una influencia del ácido ursodesoxicólico en la fertilidad (ver sección 5.3). No existen datos disponibles de fertilidad en humanos con ácido ursodesoxicólico.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de ácido ursodesoxicólico sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8. Reacciones adversas

Se han notificado las siguientes reacciones adversas durante los ensayos clínicos y se han clasificado usando 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 ($\geq 1/10.000$ to $< 1/1.000$);

Muy raras ($< 1/10.000$);

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Trastornos gastrointestinales:

En ensayos clínicos fueron frecuentes las notificaciones de heces pastosas o diarrea durante el tratamiento con ácido ursodesoxicólico.

Muy raramente se produjo dolor en el abdomen superior derecho durante el tratamiento de la cirrosis biliar primaria.

Trastornos hepatobiliares:

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

En muy raras ocasiones durante la terapia de estadios avanzados de cirrosis biliar, se observó descompensación de cirrosis hepática, que remitió parcialmente tras la interrupción del tratamiento.

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: <https://www.notificaram.es>.

4.9. Sobredosis

En caso de sobredosis se puede producir diarrea. En general, son poco probables otros síntomas de sobredosis, porque la absorción del ácido ursodesoxicólico disminuye con el aumento de dosis y por tanto se excreta más en las heces.

Si ocurre diarrea, la dosis se debe reducir, y el tratamiento se debe interrumpir en caso de diarrea persistente.

No son necesarias medidas específicas y las consecuencias de la diarrea se deben tratar de forma sintomática con restauración del equilibrio de fluidos y electrolitos.

Información adicional para colectivos específicos:

La terapia de larga duración y dosis elevadas con ácido ursodesoxicólico (28-30 mg/kg/día) en pacientes con colangitis esclerosante primaria (uso en condiciones distintas a las autorizadas), se asoció una mayor frecuencia de acontecimientos adversos.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: ácidos biliares, Código ATC: A05AA02

Los ácidos biliares están entre los componentes más importantes de la bilis y juegan un rol en la estimulación de la secreción de bilis. Los ácidos biliares son también importantes para mantener el colesterol en bilis en solución. En una persona sana, el ratio entre la concentración de colesterol y los ácidos biliares en la bilis es que el colesterol permanecerá en solución la mayor parte del día. En este caso, nos se pueden formar cálculos biliares (la bilis no es litogénica). En pacientes con cálculos de colesterol en la bilis, este ratio se cambia y la bilis está supersaturada con colesterol (la bilis es litogénica). Esto puede causar una precipitación de los cristales de colesterol y la formación de cálculos biliares tras un tiempo.

El ácido ursodesoxicólico convierte la bilis litogénica en bilis no litogénica y disuelve los cálculos biliares gradualmente.

Las investigaciones del efecto de ácido ursodesoxicólico en la colestasis en pacientes con drenaje biliar dañado y en los síntomas clínicos en pacientes con colangitis biliar primaria y fibrosis quística han demostrado que los síntomas colestáticos en la sangre (a ser medidos por el aumento del valor de la alcalina fosfatasa (AF), gamma-GT y bilirrubina) y el picazón disminuyeron rápidamente, a la vez que disminuyó la fatiga en la mayoría de los pacientes. Además, los estudios parecen indicar una relación beneficio-riesgo positiva del ácido ursodesoxicólico en pacientes niños y adultos jóvenes con fibrosis quística con trastornos hepatobiliares de ligeros a moderados.

Población pediátrica

Fibrosis quística

A partir de los informes clínicos se ha obtenido una experiencia prolongada de 10 años o más con el tratamiento con AUDC en pacientes pediátricos que padecen trastornos hepatobiliares asociados a la fibrosis quística (CFAHD). No existen evidencias de que el tratamiento con AUDC pueda inhibir la proliferación de conductos biliares, puede detener la progresión del daño histológico e incluso revertir

cambios hepatobiliares, si ocurre en una etapa temprana de CFAHD. El tratamiento con AUDC debe ser iniciado tan pronto como se haga el diagnóstico de CFAHD, para optimizar la eficacia del tratamiento.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Alrededor del 90% de la dosis terapéutica de ácido ursodesoxicólico es rápidamente absorbida en el intestino delgado tras la administración oral.

Tras la absorción, el ácido ursodesoxicólico es absorbido en el hígado (hay un sustancial "efecto de primer paso"), donde se conjuga con glicina o taurina y luego secreta a los conductos biliares. Sólo una pequeña porción del ácido ursodesoxicólico se encuentra en la circulación sistémica. Esta se excreta por vía renal. Con la excepción de la conjugación, el ácido ursodesoxicólico no se metaboliza. No obstante una pequeña fracción de la administración oral sufre conversión bacteriana a ácido 7-ceto-litocólico resp. ácido litocólico tras cada circulación enterohepática, a la vez que la desconjugación bacteriana tiene lugar en el duodeno. El ácido ursodeoxicólico, ácido 7-ceto-litocólico y el ácido litocólico son relativamente poco solubles en agua, así que una gran parte se excreta por la bilis en la heces. El ácido ursodesoxicólico reabsorbido es conjugado nuevamente en el hígado; el 80% del ácido ursodeoxicólico formado en el duodeno se excreta en la heces, pero el 20% restante es sulfatado por el hígado a litocolilconjugados tras la absorción, que a su vez son excretados por la bilis y las heces.

El ácido 7-ceto-litocólico se reduce a ácido quenodesoxicólico en el hígado.

El ácido litocólico puede causar daño colestático en el hígado cuando el hígado no es capaz de sulfatar el ácido litocólico. Aunque se ha encontrado en algunos pacientes una capacidad reducida de sulfatar el ácido litocólico, no existen por ahora evidencias clínicas de que el daño colestático al hígado pueda estar asociado con el tratamiento usando ácido ursodeoxicólico.

Tras dosis repetidas, la concentración de ácido ursodesoxicólico en la bilis alcanza un "estado estable" tras aproximadamente 3 semanas: la concentración total de ácido ursodesoxicólico, sin embargo, nunca es superior al 60% del total de la concentración del ácido biliar en la bilis: también a altas dosis.

Tras la interrupción del tratamiento con ácido ursodesoxicólico, la concentración del ácido ursodesoxicólico en la bilis disminuye rápidamente tras 1 semana al 5-10 % de la concentración del "estado estable".

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

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

a) Toxicidad aguda

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

b) Toxicidad crónica

Los estudios de toxicidad subcrónica en monos han mostrado efectos hepatotóxicos en los grupos a los que se les han dado altas dosis, incluyendo cambios funcionales (p.ej., cambios en los enzimas del hígado) y cambios morfológicos como proliferación de los conductos biliares, foco inflamatorio portal y necrosis hepatocelular. Estos efectos tóxicos son más probablemente atribuibles al ácido litocólico, un metabolito

del ácido ursodesoxicólico, que en monos – a diferencia de en humanos – no se detoxifica. La experiencia clínica confirma que los efectos hepatotóxicos descritos son aparentemente no relevantes en humanos.

c) Potencial carcinogénico y mutagénico

Los estudios a largo plazo en ratones y ratas revelan que no ha evidencias de que el ácido ursodesoxicólico tenga potencial carcinogénico. Los análisis toxicológicos in vivo e in vitro con ácido ursodesoxicólico fueron negativos. Los análisis con ácido ursodesoxicólico revelaron que no hay evidencia relevante de efecto mutagénico.

d) Toxicidad en la reproducción

En estudios en ratas, las malformaciones en la cola ocurrieron tras una dosis de 2000 mg por kg de peso corporal.

En conejos, no se encontraron efectos teratogénicos, aunque hubo efectos embriotóxicos (a una dosis de 100 mg por kg de peso corporal). El ácido ursodesoxicólico no tiene efecto en la fertilidad en ratas y no afectó al desarrollo peri-post-natal de la descendencia.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Celulosa microcristalina (Microcel 101) (E460), polivinil pirrolidona (Plasdon K-90) (E1201), estearato magnésico (E572), carboximetilalmidón sódico Tipo A (Primojel).

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

24 meses.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar por debajo de 25°C.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blister de PVC/PVDC-lámina de aluminio transparente

Tamaño del envase: 20, 30, 50, 60 y 100 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial para su eliminación.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Glenmark Arzneimittel GmbH
Industriestr. 31,
82194 Gröbenzell,
Alemania

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Octubre 2018

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Abril 2018