

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ácido Ursodesoxicólico Grindeks 250 mg cápsulas duras EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula dura contiene 250 mg de ácido ursodesoxicólico.
Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula, dura.

Cápsulas de gelatina dura blanca de tamaño 0, de aproximadamente 21,7 mm x 7,64 mm. El contenido: polvo blanco o blanquecino.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

- Disolución de cálculos biliares de colesterol en pacientes:
 - que tienen uno o más cálculos biliares radiotransparentes (radionegativos), preferiblemente con un diámetro no superior a 2 cm, en una vesícula biliar con buen funcionamiento;
 - que rechazan la intervención quirúrgica o para los cuales los procedimientos quirúrgicos no están indicados;
 - en los cuales se ha demostrado una sobresaturación de colesterol mediante pruebas químicas en la bilis obtenidas por drenaje duodenal.
 - Como medicamento adyuvante antes y después de la disolución de cálculos biliares por ondas de choque (litotricia).
- Colangitis biliar primaria (CBP, también conocida como cirrosis biliar primaria).

Población pediátrica

Trastornos hepatobiliares como resultado de fibrosis quística en niños y adolescentes de entre 6 y 18 años.

4.2. Posología y forma de administración

Disolución de cálculos biliares (solo o en combinación con litotricia).

La dosis diaria recomendada es de 8-10 mg/kg de peso corporal de ácido ursodesoxicólico, equivalente a 2-4 cápsulas, que deben tomarse junto con la comida de la siguiente manera:

- a una dosis diaria de 2 cápsulas: ambas cápsulas con la cena;
- a una dosis diaria de 3 cápsulas: 1 por la mañana y 2 por la noche;
- a una dosis diaria de 4 cápsulas: 2 por la mañana y 2 por la noche.

O

tomar una dosis diaria de 2-4 cápsulas por la noche antes acostarse.

La duración del proceso de disolución con este fármaco es de 6 meses a 2 años, dependiendo del tamaño inicial de los cálculos. Para una evaluación adecuada del resultado terapéutico, es necesario, al comienzo del tratamiento, determinar con precisión el tamaño de los cálculos existentes y, posteriormente, controlarlos regularmente, por ejemplo, cada 3-4 meses, mediante nuevas radiografías y/o ecografías.

En pacientes cuyos cálculos no hayan disminuido de tamaño después de 6 meses de tratamiento con la dosis indicada, se recomienda determinar el índice litogénico biliar mediante drenaje duodenal. Si la bilis tiene un índice > 1,0, es poco probable que se pueda obtener un resultado favorable y es mejor considerar una forma de tratamiento diferente para los cálculos biliares. El tratamiento debe mantenerse de 3 a 4 meses después de que en la ecografía de seguimiento se haya confirmado la completa disolución de los cálculos biliares.

Interrupción del tratamiento

La interrupción del tratamiento durante 3-4 semanas provoca un retorno de la sobrecarga biliar y prolonga la duración total del mismo. La interrupción del tratamiento tras la disolución de los cálculos biliares puede ir seguida de una recaída.

Tratamiento de la colangitis biliar primaria (CBP).

Estadio I-III

La dosis diaria depende del peso corporal y oscila entre 12-16 mg/kg de peso corporal de ácido ursodesoxicólico (3-7 cápsulas).

Durante los primeros 3 meses de tratamiento este fármaco debe tomarse en dosis divididas a lo largo del día. Si la función hepática mejora, la dosis diaria total puede tomarse una vez al día por la noche.

Peso corporal (kg)	Dosis diaria (mg/kg de peso corporal)	Cápsulas			
		Primeros 3 meses			Posteriormente
		Mañana	Tarde	Noche	Noche (una vez al día)
47-62	12-16	1	1	1	3
63-78	13-16	1	1	2	4
79-93	13-16	1	2	2	5
94-109	14-16	2	2	2	6
Más de 110		2	2	3	7

Estadio IV

En combinación con un aumento de los niveles séricos de bilirrubina (> 40 microgramos/l; conjugado), inicialmente solo debe administrarse la mitad de la dosis normal (véase la dosis para los estadios I-III) (6-8 mg/kg/día de ácido ursodesoxicólico, equivalente a alrededor de 2-3 cápsulas).

Después, hay que controlar adecuadamente la función hepática durante varias semanas (una vez cada 2 semanas durante 6 semanas). Si no hay deterioro de la función hepática (AP, ALAT, ASAT, gamma-GT, bilirrubina) y si no se produce un incremento del prurito, la dosis puede aumentarse todavía más hasta el nivel habitual. No obstante, la función hepática debe monitorizarse nuevamente durante varias semanas. De nuevo, si no hay deterioro de la función hepática, se puede mantener al paciente a la dosis normal a largo plazo.

Los pacientes con colangitis biliar primaria (estadio IV) sin niveles elevados de bilirrubina sérica pueden recibir la dosis inicial normal inmediatamente (véanse las fases de dosificación I-III).

Sin embargo, la monitorización estrecha de la función hepática, como se ha descrito anteriormente, también es aplicable en estos casos; el tratamiento de la CBP deberá evaluarse periódicamente en función de los parámetros hepáticos (laboratorio) y hallazgos clínicos.

El uso de este fármaco en CBP no está limitado en términos temporales.

Población pediátrica

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

20 mg/kg/día de ácido ursodesoxicólico en 2-3 dosis divididas, con un aumento hasta 30 mg/kg/día si es necesario.

Peso corporal (kg)	Dosis diaria (mg/kg de peso corporal)	Ácido Ursodesoxicólico Grindeks 250 mg		
		Mañana	Tarde	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

Forma de administración

Vía oral.

Las cápsulas deben tragarse enteras con un poco de líquido. El fármaco debe tomarse regularmente.

En el caso de pacientes que pesen menos de 47 kg o que no puedan tragar Ácido Ursodesoxicólico Grindeks, hay disponibles otras formulaciones con ácido ursodesoxicólico.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo, 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 un conducto quístico);
- cólico biliar de repetición;
- cálculos biliares calcificados radiopacos;
- deterioro de la contractilidad de la vesícula biliar.

Población pediátrica:

- portoenterostomía no satisfactoria o ausencia de recuperación del flujo biliar normal en niños con atresia biliar.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

El ácido ursodesoxicólico debe utilizarse bajo supervisión médica.

Durante los primeros 3 meses de tratamiento, el médico debe controlar los parámetros de función hepática AST (SGOT), ALT (SGPT), ALP y γ -GT cada 4 semanas, y cada 3 meses a partir de entonces. Además de

permitir la diferenciación entre los pacientes tratados por CBP que responden y los que no, esta monitorización también permite la detección temprana del posible deterioro de la función hepática, especialmente en pacientes con CBP avanzada.

Cuando se emplea para la disolución de cálculos biliares

Para evaluar la progresión terapéutica de la disolución de los cálculos biliares y detectar rápidamente cualquier calcificación de los mismos, se debe visualizar la vesícula biliar (colecistografía oral) 6-10 meses después del inicio del tratamiento, dependiendo del tamaño del cálculo, con una visión general y oclusiones en posiciones de pie y supinas (control ecográfico).

Si no es posible visualizar la vesícula en radiografías, o en casos de cálculos biliares calcificados, deterioro de la contractilidad de la vesícula biliar o episodios frecuentes de cólico biliar, el tratamiento con este medicamento debe interrumpirse.

Las pacientes que toman este medicamento para disolver cálculos biliares deben utilizar un anticonceptivo no hormonal eficaz, ya que los anticonceptivos hormonales pueden promover la formación de cálculos biliares (ver las secciones 4.5 y 4.6).

Cuando se emplea para el tratamiento de pacientes con CBP avanzada

En casos muy raros se ha observado descompensación de la cirrosis hepática, que retrocedió parcialmente al suspender el tratamiento.

En pacientes con CBP, los síntomas clínicos pueden empeorar en casos raros al inicio del tratamiento, p. ej. puede aumentar el prurito. En este caso, la dosis de este fármaco puede reducirse a una cápsula de 250 mg al día y, posteriormente, debe aumentarse gradualmente hasta la dosis recomendada que se describe en la sección 4.2.

En caso de producirse diarrea, la dosis debe reducirse y, en caso de diarrea persistente, el tratamiento debe interrumpirse.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Este medicamento no debe utilizarse de manera concomitantemente con colestiramina, colestipol o antiácidos que contengan hidróxido de aluminio y/o esmectita (óxido de aluminio), ya que estas sustancias pueden unirse a este medicamento en el intestino y reducir su absorción y eficacia. Si se requiere el uso de cualquiera de estos medicamentos, debe tomarse al menos 2 horas antes o después de este medicamento.

Este medicamento puede afectar a la absorción de ciclosporina del intestino. En pacientes tratados con ciclosporina, los niveles en sangre de este último fármaco deben ser controlados por el médico y la dosis de ciclosporina debe ajustarse en caso necesario.

Debido al efecto del ácido ursodesoxicólico en la secreción de ácidos biliares, existe la posibilidad teórica de que la absorción de otras sustancias lipofílicas pueda verse afectada.

En casos aislados, este medicamento puede reducir la absorción de ciprofloxacino.

En un estudio clínico con voluntarios sanos, el uso concomitante de este medicamento (500 mg/día) y rosuvastatina (20 mg/día) dio como resultado niveles plasmáticos de rosuvastatina ligeramente elevados. Se desconoce la relevancia clínica de esta interacción también con respecto a otras estatinas.

Este medicamento reduce la concentración plasmática máxima ($C_{m\acute{a}x}$) y el área bajo la curva (AUC) del antagonista del calcio nitrendipina en voluntarios sanos. Se recomienda una estrecha monitorización del resultado del uso concomitante de nitrendipino y este medicamento. Puede que sea necesario aumentar la dosis de nitrendipina. También se ha notificado una interacción con dapsona, con una reducción en su efecto terapéutico. Estas observaciones, junto con los datos *in vitro*, pueden indicar que este medicamento

puede inducir enzimas citocromo P450 3A. No obstante, no se ha observado inducción en un estudio de interacción bien diseñado con budesonida, un sustrato conocido del citocromo P450 3A.

Los estrógenos y los agentes reductores del colesterol en sangre, como el clofibrato, aumentan la secreción de colesterol hepático y, por lo tanto, pueden estimular la formación de cálculos biliares; este efecto es contraproducente con el uso de este medicamento para la disolución de cálculos biliares.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No se dispone de datos adecuados o suficientes sobre el uso de este medicamento en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva durante la primera fase de la gestación (ver sección 5.3). Por lo tanto, este medicamento no debe utilizarse durante el embarazo a no ser que sea estrictamente necesario.

Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil solo pueden ser tratadas con este medicamento si utilizan un método anticonceptivo fiable: se recomiendan los anticonceptivos no hormonales o los anticonceptivos orales con dosis bajas de estrógenos. Sin embargo, en pacientes que utilizan este medicamento para disolver cálculos biliares, se debe usar un método anticonceptivo no hormonal eficaz, ya que los anticonceptivos orales hormonales pueden aumentar la formación de cálculos biliares (ver sección 4.4). La posibilidad de un embarazo debe excluirse antes de comenzar el tratamiento.

Lactancia

Según algunos casos documentados de mujeres en periodo de lactancia, la cantidad de este medicamento en la leche fue muy baja, por lo que no se esperan reacciones adversas en lactantes.

Fertilidad

Los estudios en animales no han indicado ningún efecto de este medicamento sobre la fertilidad (ver sección 5.3). No hay disponibles datos en humanos de los efectos sobre la fertilidad después del tratamiento con este medicamento.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8. Reacciones adversas

La evaluación de las reacciones adversas se basa en las frecuencias siguientes: 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 ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: heces pastosas o diarrea.

Muy raras: durante el tratamiento de CBP se ha producido dolor intenso en la parte superior derecha del abdomen.

Trastornos hepatobiliares

Muy raras: calcificación de los cálculos biliares; descompensación de la cirrosis hepática (durante el tratamiento de estadios avanzados de CBP), que retrocedió parcialmente al suspender el tratamiento.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Muy raras: 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 de Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es

4.9. Sobredosis

En caso de sobredosis puede producirse diarrea. En general, son poco probables otros síntomas de sobredosis, ya que la absorción de este medicamento disminuye con el aumento de la dosis y, por lo tanto, se excreta en mayor medida con las heces.

No son necesarias medidas específicas y las consecuencias de la diarrea deben tratarse sintomáticamente con la restauración del equilibrio de líquidos y electrolitos.

Información adicional sobre poblaciones especiales

El uso a largo plazo de dosis altas de este medicamento (28-30 mg/kg/día) en pacientes con colangitis esclerosante primaria (uso no previsto en las indicaciones) se asoció con un aumento de las reacciones adversas graves.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: terapia biliar, ácido biliar y derivados, código ATC: A05AA02

Los ácidos biliares son los componentes más importantes de la bilis y tienen un papel importante en la estimulación de la producción de bilis. Los ácidos biliares también son importantes para mantener el colesterol disuelto en la bilis. En individuos sanos, la proporción entre las concentraciones de colesterol y los ácidos biliares en la bilis es tal que el colesterol se mantiene disuelto durante la mayor parte del día. Por lo tanto, no se pueden formar cálculos biliares (la bilis no es litogénica). En pacientes con cálculos de colesterol en la vesícula biliar, esta proporción se ve alterada y la bilis se encuentra sobresaturada de colesterol (la bilis es litogénica). Después de algún tiempo, esto puede causar la precipitación de los cristales de colesterol y la formación de cálculos biliares. Este medicamento puede convertir la bilis litogénica en bilis no litogénica y también disolver gradualmente los cálculos biliares de colesterol.

Los estudios sobre el efecto de este medicamento en la colestasis en pacientes con drenaje biliar deteriorado y en síntomas clínicos en pacientes con cirrosis biliar y fibrosis quística han mostrado una rápida disminución de los síntomas colestásicos en sangre (medido por el aumento de los niveles de fosfatasa alcalina (AP), gamma-GT y bilirrubina) y prurito, así como una disminución de la fatiga en la mayoría de los pacientes.

Población pediátrica

Fibrosis quística

Según los informes clínicos, se dispone de una experiencia a largo plazo de más de 10 años en el tratamiento con este medicamento en pacientes pediátricos con trastornos hepatobiliares como resultado de fibrosis quística (CFAHD). Se ha demostrado que el tratamiento con este medicamento puede disminuir la proliferación de los conductos biliares, detener la progresión del daño histológico e incluso revertir los cambios hepatobiliares, cuando se administra en etapas iniciales de CFAHD. El tratamiento con este medicamento debe iniciarse tan pronto como se haga el diagnóstico de CFAHD, para optimizar el efecto del mismo.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Cerca del 60-80% del ácido ursodesoxicólico administrado por vía oral se absorbe rápidamente en el yeyuno y en el íleon superior por difusión pasiva y en el íleon terminal por transporte activo.

Distribución

Tras la absorción, el ácido ursodesoxicólico pasa al hígado (hay un "efecto de primer paso" considerable), donde se conjuga con la glicina o taurina y posteriormente se excreta en el tracto biliar. Solo una pequeña proporción de ácido ursodesoxicólico se encuentra en la circulación sistémica y se excreta por vía renal.

Tras dosis repetidas, la concentración de ácido ursodesoxicólico en la bilis alcanza el estado estacionario después de aproximadamente 3 semanas: sin embargo, la concentración total de ácido ursodesoxicólico nunca es superior a aproximadamente el 60% de la concentración total de ácido biliar en la bilis, incluso a dosis altas.

Biotransformación y eliminación

A excepción de la conjugación, el ácido ursodesoxicólico no se metaboliza. Sin embargo, una pequeña cantidad de ácido ursodesoxicólico administrado por vía oral sufre una conversión bacteriana en ácido 7-ceto-litocólico o ácido litocólico después de cada circulación enterohepática, mientras que también se produce desconjugación bacteriana en el duodeno.

Dado que el ácido ursodesoxicólico, el ácido 7-ceto-litocólico y el ácido litocólico son relativamente poco solubles en agua, una gran cantidad se excreta a través de la bilis en las heces. El ácido ursodesoxicólico absorbido es reconjugado por el hígado; el 80% del ácido litocólico producido en el duodeno se excreta en las heces, pero el 20% restante se sulfata después de la absorción por el hígado en conjugados de litocolilo insolubles, que luego se excretan a través de la bilis y las heces. El ácido 7-ceto-litocólico absorbido se reduce a áquenosoxicólico en el hígado.

El ácido litocólico puede causar daño hepático colestásico cuando el hígado no puede sulfatar el ácido litocólico. Aunque en algunos pacientes se ha hallado una capacidad reducida de sulfatar el ácido litocólico en el hígado, provisionalmente no hay evidencias clínicas que sugieran que el daño hepático colestásico pueda asociarse con la terapia con ácido ursodesoxicólico.

Tras la interrupción de la terapia con ácido ursodesoxicólico, la concentración de ácido ursodesoxicólico en la bilis después de 1 semana disminuye rápidamente al 5-10% de la concentración en estado estacionario.

La semivida biológica del ácido ursodesoxicólico es de aproximadamente 3,5-5,8 días.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos preclínicos no revelaron ningún riesgo especial para los seres humanos según los estudios convencionales de seguridad farmacológica, toxicidad por administración repetida, genotoxicidad o potencial carcinogénico.

Toxicidad aguda

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

Toxicidad crónica

Los estudios de toxicidad subcrónica en monos revelaron efectos hepatotóxicos en los grupos tratados con dosis más altas. Estos efectos se referían tanto a cambios funcionales (como cambios de las enzimas hepáticas) como a cambios morfológicos, como proliferación de los conductos biliares, inflamación portal y necrosis hepatocelular. Es probable que estos efectos tóxicos sean atribuibles al ácido litocólico, un metabolito del ácido ursodesoxicólico que, en los monos (a diferencia de los humanos), no se degrada. La experiencia clínica confirma que los efectos hepatotóxicos descritos no tienen relevancia aparente en humanos.

Potencial carcinogénico y mutagénico

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

Toxicidad reproductiva

En estudios con ratas, se produjeron malformaciones de la cola con una dosis alta de 2.000 mg/kg de ácido ursodesoxicólico.

En conejos, no se encontraron efectos teratógenos, aunque se observaron efectos embriotóxicos con una dosis de 100 mg/kg de peso corporal. Este medicamento no tuvo ningún efecto sobre la fertilidad en ratas y no tuvo ninguna influencia en el desarrollo perinatal y postnatal de la descendencia.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Almidón de maíz

Dióxido de silicio (E 551)

Estearato de magnesio (E 470B)

Cápsula de gelatina dura

Composición del cuerpo y la tapa

Dióxido de titanio (E 171)

Gelatina (E 441)

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

4 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30 °C.

Conservar en el envase original para protegerlo de la humedad.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Las cápsulas van envasadas en blísters de PVC/aluminio.

10 cápsulas por blíster. 5, 6 o 10 blísters (50, 60 o 100 cápsulas) son envasadas por caja de cartón.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

No hay instrucciones especiales.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

AS GRINDEKS.

Krustpils iela 53, Rīga, LV-1057, Letonia

Tel.: +371 67083205

Fax: +371 67083505

Correo electrónico: grindeks@grindeks.lv

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

85534

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

Fecha de la primera autorización: noviembre 2020

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Junio 2021

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) www.aemps.gob.es