

DEXO 250

DEXO FORTE

Ácido Ursodesoxicólico 250 mg

Ácido Ursodesoxicólico 500 mg

Comprimidos recubiertos

Vía de administración oral

Industria Argentina

Venta bajo receta

DEXO 250

FÓRMULA: Cada comprimido recubierto contiene:

Principio activo: Ácido ursodesoxicólico 250 mg.

Excipientes: Lactosa monohidrato 165,98 mg; Almidón de maíz 65,69 mg; Povidona 15,0 mg; Dióxido de silicio coloidal 2,5 mg; Almidón glicolato de sodio 10,0 mg; Estearato de magnesio 6,8 mg; Copolímero de etilenglicol y vinilalcohol 8,93 mg; Copovidona 1,12 mg; Dioxido de titanio 2,25 mg; Caolín 2,25 mg; Laurilsulfato de sodio 0,45 mg.

DEXO FORTE

FÓRMULA: Cada comprimido recubierto contiene:

Principio activo: Ácido ursodesoxicólico 500 mg.

Excipientes: Lactosa monohidrato 331,96 mg; Almidón de maíz 131,38 mg; Povidona 30,0 mg; Dióxido de silicio coloidal 5,0 mg; Almidón glicolato de sodio 20,0 mg; Estearato de magnesio 13,6 mg; Copolímero de etilenglicol y vinilalcohol 17,85 mg; Copovidona 2,25 mg; Dioxido de titanio 4,50 mg; Caolín 4,50 mg; Laurilsulfato de sodio 0,90 mg.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Agente Antilítico, litolítico y coléretico.

Código ATC: A05AA02

INDICACIONES

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

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

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

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

- **Otros efectos:** El ácido ursodesoxicólico aumenta el flujo biliar. En enfermedades hepáticas crónicas disminuye las propiedades detergentes de las sales biliares y por lo tanto su ototoxicidad. También puede proteger a las células hepáticas de la acción dañina de los ácidos biliares tóxicos (litocolato, desoxicolato y quenodesoxicolato), cuya concentración aumenta en pacientes con enfermedades hepáticas crónicas.

FARMACOCINÉTICA

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

- **Metabolismo:** pasa a la circulación enterohepática (hay un gran efecto de "primer paso": 50-60%) y es

rápidamente conjugado por el hígado con glicina y taurina. Los conjugados son secretados en la bilis.

Unión a proteínas: Alta.

Tiempo para la concentración pico: 1-3 horas.

Eliminación: Primariamente fecal; muy pequeñas cantidades son excretadas en la orina. Las pequeñas cantidades de ácido ursodesoxicólico no absorbidas, pasan al colon donde sufren degradación bacteriana; el ácido litólico resultante es parcialmente absorbido por el colon pero es sulfatado en el hígado y rápidamente eliminado en las heces como conjugados sulfitolcolicina o sulfitolcolitaurina.

POSOLÓGIA - MODO DE ADMINISTRACIÓN

La dosis recomendada para los adultos en el tratamiento de la cirrosis biliar primaria (PBC) es de 13-15 mg/Kg/día administradas con los alimentos, en 2-4 dosis divididas. El régimen de dosis se debe ajustar de acuerdo a las necesidades de cada paciente, a criterio del médico.

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

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad o intolerancia al ursodiol, a otros ácidos biliares o a cualquiera de los componentes de la formulación. Cólicos hepáticos frecuentes, enfermedades inflamatorias del hígado, intestino delgado, colon, estómago y páncreas u otras afecciones que puedan alterar el circuito enterohepático. Obstrucción completa o parcial de las vías biliares. Deterioro de la contractilidad de la vesícula. Insuficiencia renal marcada. Ayuno. Alteraciones crónicas de la función hepática. Úlcera gástrica o duodenal. Colangitis aguda activa. Pancreatitis biliar.

No utilizar para el tratamiento de cálculos radiopacos. Embarazo. Lactancia.

ADVERTENCIAS

Para el tratamiento de la colelitiasis, tener en cuenta que la disolución de los cálculos puede requerir entre 6 meses y 2 años. Durante el tratamiento se deben realizar controles de las enzimas hepáticas cada cuatro semanas al principio y luego cada tres meses. Los resultados del tratamiento deben controlarse periódicamente mediante colecistografía o exámenes del tracto biliar por ultrasonido, cada 3-6 meses.

Si no se observa reducción en el tamaño de los cálculos al finalizar el primer periodo de 12 meses de tratamiento, no debe continuarse con el mismo. El tratamiento primario no debe prolongarse más de 24 meses.

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

Evitar el uso de productos potencialmente hepatotóxicos.

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

PRECAUCIONES

Los pacientes con vómitos hemorrágicos, encefalopatía hepática ascitis o que necesitan un trasplante hepático urgente, deberían recibir tratamientos específicos apropiados.

Carcinogénesis- Mutagénesis-Teratogénesis- Fertilidad:

En dos estudios de carcinogenicidad oral durante 24 meses realizados en ratones, el ursodiol en dosis de hasta 1000 mg/Kg/día (3000 mg/m²/día) el ursodiol no demostró tumorigenicidad. Basándose en la superficie corporal, para una persona de 50 Kg de peso promedio (1,46 m² de superficie corporal) estas dosis representan 5,4 veces la dosis clínica máxima recomendada de 15 mg /Kg/día (555 mg/m²/día).

En un estudio de carcinogenicidad oral durante 2 años realizado en ratas Fischer 344, el ursodiol en dosis de hasta 300 mg/Kg/día (1800 mg/m²/día), 3,2 veces la dosis humana máxima recomendada basándose en el área corporal, no resultó tumorigénico.

En un estudio de carcinogenicidad oral durante la vida útil (126-138 semanas) en ratas Sprague-Dawley, tratadas con dosis de 33 a 300 mg/Kg/día, 0,4 – 3,2 veces la dosis humana máxima recomendada basándose en el área corporal, el ursodiol produjo un aumento significativo (p ≤ 0,5, test exacto de Fisher) en la incidencia de feocromocitomas de la médula adrenal en las mujeres del grupo de dosis más altas. En estudios de carcinogenicidad oral de 103 semanas de ácido litólico, un metabolito del ursodiol, dosis de hasta 250 mg/Kg/día en ratones y 500 mg/Kg/día en ratas, no produjo ningún tumor. En un estudio en ratas, de 78 semanas, la instilación intrarrectal de ácido litólico (1 mg/Kg/día) durante 13 meses, no produjo tumores colorectales. Se observó un efecto promotor de tumores cuando se administraba

después de una dosis intrarrectal única de un carcinógeno conocido N-metil-N-nitro-N-nitrosoguanidina. Por otro lado, en un estudio en ratas, durante 32 semanas, el ursodiol a una dosis diaria de 240 mg/Kg (1,440 mg/m², 2,6 veces la dosis humana máxima recomendada basándose en el área corporal), suprimió el efecto carcinogénico colónico de otro carcinógeno conocido Azoxymetanol.

El ursodiol no fue genotóxico en los test de Ames, los test de mutación hacia células de linfoma de ratón (L5178Y, TK⁻), los test de intercambio cromatídico de linfocitos hermanos humanos, los test de aberración cromosómica de espermatozoides en ratón, el test de micronúcleos de hamsters chinos y el test de aberración cromosómica de células de médula ósea de hamsters chinos.

Se encontró que el ursodiol en dosis orales de hasta 2700 mg/Kg/día (16200 mg/m²/día), 29 veces la dosis humana máxima recomendada basándose en el área corporal), no tenía efecto sobre la fertilidad y la performance reproductiva de las ratas macho y hembra.

Los estudios de teratogenicidad se han realizado en ratas preñadas con dosis orales de hasta 2700 mg/Kg/día (12000 mg/m²/día), 22 veces la dosis humana máxima recomendada basándose en el área corporal y en conejos preñados con dosis orales de hasta 300 mg/Kg/día (3000 mg/m²/día), 7 veces la dosis humana máxima recomendada basándose en el área corporal) y no han revelado evidencias de alteraciones de la fertilidad o daño al feto, debidos al ursodiol.

Embarazo: Este medicamento puede utilizarse durante el embarazo sólo si es claramente necesario. No hay datos de estudios bien controlados durante el embarazo en humanos. No puede descartarse la posibilidad de que el ácido ursodesoxicólico produzca daño fetal por lo que no se recomienda su uso durante el embarazo, excepto que sea claramente necesario.

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

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

Pediatría: No se ha establecido su seguridad y eficacia del ursodiol en pacientes pediátricos.

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

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

Tratamiento de las hepatopatías colestáticas crónicas: En los pacientes con cirrosis complicada con insuficiencia hepatocelular o de colestasis alla (bilirrubinemia mayor de 200 μ moles/litro, se debe controlar la función hepática y, si es posible, la concentración sérica de ácidos biliares.

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

Interacciones medicamentosas: Los agentes sequestrantes de los ácidos biliares como la colestiramina y el colestipol, pueden interferir con la acción de este medicamento, reduciendo su absorción.

Se ha demostrado que los antiácidos que contienen aluminio afectan los ácidos biliares *in vitro* y es de esperar que interferan con este medicamento de la misma manera que los agentes sequestrantes de ácidos biliares.

Los estrógenos, los anticonceptivos orales, la neomicina y el clofibrate (y quizás otras drogas hipolipemiantes) aumentan la secreción de colesterol hepático y favorecen la formación de cálculos de colesterol y, por lo tanto, pueden neutralizar la efectividad del ursodiol.

Puede modificar la absorción de la ciclosporina a nivel del intestino. Se recomienda monitoreo de los niveles sanguíneos de ciclosporina y si es necesario realizar ajuste de dosis.

En casos aislados puede disminuir la absorción de ciprofloxacina.

Reduce los niveles plasmáticos de dapsona y nifedipina.

Evitar la asociación con drogas que puedan ser potencialmente nocivas para el hígado.

Alteraciones de los resultados de pruebas de laboratorio: Pueden estar aumentadas o disminuidas las concentraciones séricas de las enzimas hepáticas.

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

Se recomienda realizar ultrasonografías antes del tratamiento para determinar la presencia de cálculos biliares y a

intervalos de 6 meses durante el primer año de tratamiento para controlar su disolución; también se lo recomienda después de la disolución de los cálculos para el monitoreo de posibles recurrencias.

Poblaciones especiales

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

Datos limitados en humanos durante 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 utilizar en mujeres embarazadas sólo cuando sea realmente necesario.

Mujeres en edad fértil: Las mujeres en edad fértil deben ser tratadas solamente si utilizan anticoncepción eficaz.

Se debe descartar la posibilidad de embarazo antes de comenzar el tratamiento: Si se produce embarazo durante el tratamiento, el médico deberá evaluar la discontinuación del tratamiento y monitorear el embarazo adecuadamente.

EFFECTOS ADVERSOS

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

Dentro de los más frecuentes se describe cefalea y mareos; diarrea, constipación, astenia, dispepsia, náuseas y vómitos; dolor lumbar; e infección del tracto respiratorio superior. Alteraciones gastrointestinales, dolor de pecho, prurito, edema periférico, hipertensión.

Otros efectos descritos, menos frecuentes, incluyen alopecia y rash, hiperglucemia, úlcera péptica, infecciones del tracto urinario, leucopenia y trombocitopenia, colelitiasis, artritis y migraja, y aumento de los niveles de creatinina sérica. Puede producir reacciones alérgicas. También se informaron casos de anorexia y esofagitis. El 6.7% de los pacientes experimentaron efectos adversos serios (diabetes mellitus, quiste, neoplasma de mama), no produciéndose ninguna muerte. Estos efectos aparecen con mayor frecuencia en el grupo con dosis más altas.

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

SOBREDOSIFICACIÓN

No se han informado casos de sobredosificación accidental ni intencional.

La manifestación más severa de sobredosificación consistiría en diarrea, que se puede tratar sintomáticamente.

Dosis orales únicas de ursodiol de 10, 5 y 10 g/Kg en ratón, rata y perro respectivamente, no resultaron letales. Una dosis oral única de 1,5 g/Kg, resultó letal en hamsters. Los síntomas de toxicidad aguda fueron sudoración y vómitos en perros y ataxia, disnea, ptoxis, convulsiones agónicas y coma, en hamsters.

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

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

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

CONSERVAR PREFERENTEMENTE ENTRE 15° C - 30° C, en su envase original.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

PRESENTACIÓN:

Envases conteniendo 10, 20, 30, 40, 50, 60, 100, 500 y 1000 comprimidos recubiertos, siendo los dos últimos para uso exclusivo de hospitales.

Puede ocurrir que solamente se comercialicen algunas de las presentaciones aprobadas.

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

Director Técnico: Farm. Sandra Carina Rismondo.

LABORATORIO DOMINGUEZ S.A.

Av. La Plata 2552, (1437) C.A.B.A., Argentina.

Fecha de revisión: Septiembre 2017.

