

## **RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

### **1. NOME DO MEDICAMENTO**

Ursofalk 250 mg cápsulas  
Ácido ursodesoxicólico

### **2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

1 cápsula de Ursofalk contém 250 mg de ácido ursodesoxicólico (UDCA) como substância ativa.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1

### **3. FORMA FARMACÊUTICA**

Cápsulas.  
Cápsulas de gelatina dura, de tamanho 0, de cor branca opaca, contendo um pó comprimido ou granulado, de cor branca.

### **4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS**

#### **4.1 Indicações terapêuticas**

Para a dissolução de cálculos biliares de colesterol da vesícula biliar. Os cálculos devem ser rádio-transparentes no raio-X, não devem exceder 15 mm de diâmetro e a vesícula deve ser funcionante.

Para o tratamento da gastrite de refluxo biliar.

Para o tratamento da colangite biliar primária (CBP) desde que não exista cirrose hepática descompensada. irr

População pediátrica:

Doença hepatobiliar associada a fibrose cística em crianças com idades compreendidas entre 6 e os 18 anos.

#### **4.2 Posologia e modo de administração**

O Ursofalk 250 mg cápsulas não apresenta restrições de uso em função de faixas etárias, salvo se for prescrita uma dose inferior a 250 mg ou em doentes com incapacidade de deglutição das cápsulas.

As seguintes doses diárias estão recomendadas para as diferentes indicações terapêuticas:

- Para a dissolução de cálculos biliares de colesterol:

A dose recomendada é de 10 mg de ácido ursodesoxicólico por Kg de peso corporal e por dia, o que equivale a:

Até 60 Kg: 2 cápsulas  
61 - 80 Kg: 3 cápsulas  
81-100 Kg: 4 cápsulas  
Acima de 100 Kg: 5 cápsulas

As cápsulas devem ser deglutidas inteiras com ajuda de líquido, à noite, ao deitar.  
As cápsulas devem ser tomadas de forma regular.

O tempo de tratamento necessário para a dissolução de cálculos biliares de colesterol, em geral, varia entre 6 e 24 meses. Se não se registar redução no tamanho dos cálculos após 12 meses, não se deverá continuar o tratamento.

O sucesso do tratamento deverá ser verificado por meio de exames de ultrassonografia ou raio-X, de 6 em 6 meses. Nos exames de "follow-up" deverá ser investigado se ocorreu calcificação dos cálculos. No caso de ter ocorrido calcificação, o tratamento deverá ser interrompido.

- Para o tratamento da gastrite de refluxo biliar:

A dose recomendada é de 1 cápsula por dia, que deverá ser deglutida inteira, com ajuda de líquido, à noite, ao deitar.

Em geral, para o tratamento da gastrite de refluxo biliar, as cápsulas são tomadas durante um período de 10 a 14 dias. Geralmente a duração do tratamento depende da evolução da situação clínica. O médico assistente deverá decidir, para cada caso, qual a duração mais adequada do tratamento.

- Para o tratamento da colangite biliar primária (CBP):

A dose recomendada deve ser estabelecida em função do peso corporal e varia entre 3 e 7 cápsulas por dia ( $14 \pm 2$  mg de ácido ursodesoxicólico por Kg de peso corporal).

Durante os primeiros 3 meses de tratamento, a dose diária total deverá ser dividida em várias tomas diárias. Seguidamente, com a melhoria dos valores hepáticos, a dose diária poderá passar a ser administrada numa toma diária única, à noite.

Peso corporal (Kg)	Dose diária (mg/Kg)	Nº de cápsulas:			
		Primeiros 3 meses			Meses seguintes
		de manhã	à tarde	à noite	à noite (1x/dia)
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
>110	---	2	2	3	7

As cápsulas devem ser deglutidas inteiras, com suficiente líquido. É muito importante assegurar que as cápsulas são tomadas com regularidade.

O tratamento com Ursofalk 250 mg cápsulas pode ser continuado indefinidamente nas situações de colangite biliar primária.

Em casos raros, os doentes com colangite biliar primária podem registar um agravamento dos sintomas clínicos durante o início do tratamento, como por ex: prurido aumentado. Caso esta situação se verifique o tratamento deverá ser continuado na dose de 1 cápsula/dia, efetuando-se um aumento gradual da dose (aumento de 1 cápsula por semana), até se alcançar novamente a dose adequada.

#### População pediátrica

Crianças com fibrose cística com idade compreendida entre os 6 e os 18 anos:  
20 mg/kg/dia repartidos por 2-3 tomas, aumentada para 30 mg/kg/dia se necessário.

Peso corporal (kg)	Dose diária (mg/kg peso corporal)	Ursofalk 250mg cápsulas		
		de manhã	à tarde	à noite
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

### 4.3 Contraindicações

Ursofalk 250 mg cápsulas não deve ser utilizado em doentes com:

- inflamação aguda da vesícula ou do trato biliar.
- oclusão do trato biliar (oclusão do canal biliar comum ou do canal cístico)
- episódios frequentes de cólicas biliares
- cálculos biliares calcificados, opacos ao raio-X
- diminuição da contratilidade da vesícula biliar
- hipersensibilidade aos ácidos biliares ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

#### População pediátrica

- portoenterostomia sem sucesso ou sem recuperação de um bom fluxo biliar em crianças com atresia biliar.

### 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Ursofalk 250 mg cápsulas deve ser tomado sob supervisão médica.

Durante os três primeiros meses de tratamento, os parâmetros da função hepática AST (SGOT), ALT (SGPT) e  $\gamma$ -GT devem ser monitorizados pelo médico com intervalos de 4 semanas e, em seguida, com intervalos de 3 meses. Para além de permitir a identificação dos doentes que respondem e dos que não respondem ao tratamento da colangite biliar primária, esta monitorização permitirá também a deteção precoce de uma potencial deterioração hepática, particularmente em doentes com colangite biliar primária em estado avançado.

Quando utilizado na dissolução dos cálculos biliares de colesterol:  
Com vista a avaliar o progresso terapêutico e para efeitos de uma deteção atempada de qualquer calcificação dos cálculos biliares, dependendo do tamanho dos cálculos, a vesícula deve ser visualizada (colecistografia oral) na sua globalidade e nas zonas de oclusão, com o doente de pé e em supino (controlo ecográfico), 6 – 10 meses após o início do tratamento.

Não deverá utilizar-se Ursofalk 250 mg cápsulas caso não seja possível visualizar a vesícula no raio-X, se existir uma calcificação dos cálculos biliares, diminuição da contractilidade da vesícula ou episódios frequentes de cólicas biliares.

As doentes do sexo feminino a tomarem Ursofalk 250 mg cápsulas para a dissolução dos cálculos biliares devem usar um método contraceptivo não hormonal eficaz, uma vez que os contraceptivos hormonais podem aumentar a litíase biliar (ver secção 4.5 e 4.6).

Quando utilizado no tratamento da colangite biliar primária em estado avançado:  
Em casos muito raros observou-se descompensação da cirrose hepática, a qual regrediu parcialmente após a suspensão do tratamento.

Em doentes com colangite biliar primária, em casos raros, os sintomas clínicos podem agravar-se no início do tratamento, por ex. pode aumentar o prurido. Nestes casos a dose de Ursofalk 250 mg cápsulas deve ser reduzida para uma cápsula por dia e de seguida aumentada novamente de forma gradual conforme descrito na secção 4.2.

Caso ocorra diarreia, a dose deve ser reduzida e em caso de diarreia persistente, a terapêutica deve ser interrompida.

#### **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

O Ursofalk 250 mg cápsulas não deve ser administrado concomitantemente com colestiramina, colestipol ou antiácidos contendo hidróxido de alumínio e/ou óxido de alumínio, uma vez que estas preparações se ligam ao ácido ursodesoxicólico no intestino inibindo assim a sua absorção e eficácia. Se for necessária a administração de alguma destas substâncias, as mesmas deverão ser tomadas 2 horas antes ou depois da toma de Ursofalk.

O Ursofalk 250 mg cápsulas pode afetar a absorção de ciclosporina a nível intestinal. Nos doentes em tratamento com ciclosporina, as concentrações sanguíneas desta substância devem ser controladas pelo médico, fazendo-se um ajuste da dose de ciclosporina, quando necessário.

Em casos isolados, o Ursofalk 250 mg cápsulas pode causar uma redução da absorção de ciprofloxacina.

Num ensaio clínico em voluntários saudáveis a utilização concomitante de UDCA (500 mg/dia) e rosuvastatina (20 mg/dia) resultou em níveis ligeiramente aumentados da rosuvastatina. Não se conhece a relevância clínica desta interação mesmo no que respeita a outras estatinas.

O ácido ursodesoxicólico tem mostrado reduzir as concentrações plasmáticas máximas (C<sub>max</sub>) e a área sob a curva (AUC) do antagonista do cálcio nitrendipina em voluntários saudáveis. Recomenda-se cuidadosa monitorização no caso de uso concomitante de nitrendipina e UDCA. Pode ser necessário aumentar a dose de nitrendipina. Foi também notificada uma interação com redução do efeito terapêutico da dapsona. Estas observações, em conjunto com achados *in vitro*, poderão indicar um potencial para o ácido ursodesoxicólico induzir as enzimas 3A do citocromo P450. Não foi, no entanto, observada indução num estudo de interação bem concebido com budesonida, um conhecido substrato do citocromo P450 3A.

As hormonas estrogénicas e os fármacos que reduzem os níveis sanguíneos de colesterol, como é o caso do clofibrato, aumentam a secreção biliar de colesterol e podem por isso estimular a litíase biliar, um efeito que contraria o do ácido ursodesoxicólico usado na dissolução dos cálculos biliares.

#### **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

Estudos em animais não demonstraram influência do ácido ursodesoxicólico na fertilidade (ver secção 5.3). Não estão disponíveis dados sobre os efeitos na fertilidade após o tratamento de humanos com ácido ursodesoxicólico.

Não existem ou são escassos os dados relativos à utilização do ácido ursodesoxicólico em mulheres grávidas. Estudos realizados em animais revelaram toxicidade reprodutiva durante a fase inicial da gestação (ver secção 5.3). Ursofalk 250 mg cápsulas não deve ser usado durante a gravidez a menos que seja claramente necessário. As mulheres em idade fértil só devem ser tratadas se utilizarem um método contraceptivo fiável: recomendam-se medidas contraceptivas não hormonais ou a utilização de contraceptivos orais com baixo teor de estrogénios. No entanto, em doentes medicadas com Ursofalk 250 mg cápsulas para a dissolução de cálculos biliares, devem usar-se contraceptivos não hormonais eficazes, uma vez que os contraceptivos orais hormonais podem aumentar a litíase biliar.

A possibilidade da existência de uma gravidez deve ser excluída antes do início do tratamento.

De acordo com poucos casos documentados de aleitamento os níveis de ácido ursodesoxicólico no leite da mulher são muito baixos e provavelmente não são expectáveis reações adversas na criança lactente.

#### **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Os efeitos do ácido ursodesoxicólico sobre a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

#### **4.8 Efeitos indesejáveis**

As reações adversas observadas em ensaios clínicos e durante o tratamento com Ursafalk 250 mg cápsulas estão listadas a seguir por classes de sistemas de órgãos e frequência do MedDRA. As frequências são definidas da seguinte forma: Muito frequentes ( $\geq 1/10$ ), Frequentes ( $\geq 1/100$ ,  $<1/10$ ), Pouco frequentes ( $\geq 1/1000$ ,  $<1/100$ ), Raros ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $<1/1000$ ), Muito raros ( $<1/10\ 000$ ) ou Desconhecida (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis).

Classe de sistemas de órgãos do MedDRA	Frequentes	Muito raros	Desconhecida
Doenças gastrointestinais	Fezes pastosas ou diarreia	Dor supra abdominal direita grave durante o tratamento da CBP	Náuseas, vômitos
Afeções hepatobiliares		Calcificação de cálculos biliares, descompensação da cirrose hepática*	
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		Urticária	Prurido

\* Observada durante o tratamento de estadios avançados da CBP, com recuperação parcial após interrupção do tratamento.

Notificação de suspeitas de reações adversas:

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P.:

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>

(preferencialmente) ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

E-mail: [farmacovigilancia@infarmed.pt](mailto:farmacovigilancia@infarmed.pt)

#### 4.9 Sobredosagem

Pode ocorrer diarreia em caso de sobredosagem. Em geral, outros sintomas de sobredosagem são improváveis devido ao facto da absorção do UDCA sofrer um decréscimo com o aumento da dose, aumentando a sua excreção fecal.

Não são necessárias medidas especiais para o tratamento da sobredosagem e as consequências de uma diarreia devem ser tratadas sintomaticamente pela reposição do equilíbrio hidro-eletrolítico.

Informação adicional em populações especiais

A terapêutica com doses elevadas (28-30 mg/kg/dia) de UDCA por períodos prolongados em doentes com colangite esclerosante primária (utilização off-label) esteve associada com maiores taxas de reações adversas graves.

## **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo farmacoterapêutico: 6.9.2. – Aparelho digestivo. Medicamentos que atuam no fígado e vias biliares. Medicamentos para tratamento da litíase biliar, código ATC: A05AA02

O ácido ursodesoxicólico está presente em pequenas quantidades na bÍlis humana.

Após a administração oral de ácido ursodesoxicólico, há uma redução da saturação da bÍlis em colesterol, pela inibição da absorção de colesterol a nível intestinal e pela redução da secreção de colesterol para a bÍlis. Presume-se que, como resultado da dispersão do colesterol e formação de cristais líquidos, ocorra uma dissolução gradual dos cálculos biliares de colesterol.

De acordo com os conhecimentos atuais, o efeito benéfico do ácido ursodesoxicólico nas doenças hepáticas e colestáticas pode ser explicado pela troca ao nível das concentrações relativas de ácidos biliares tóxicos (que apresentam um caráter lipofílico de tipo detergente), pelo ácido biliar ursodesoxicólico, de tipo hidrofílico, não-tóxico e com características citoprotectoras. Isto conduzirá a uma melhoria da capacidade secretória dos hepatocitos e dos processos de imunoregulação.

População pediátrica

Fibrose cística

A partir de relatórios clínicos está disponível experiência de longo termo, de até 10 anos e mais, relacionada com o tratamento com ácido ursodesoxicólico em doentes pediátricos com doenças hepatobiliares associadas a fibrose cística (CFAHD). Existe evidência de que o tratamento com ácido ursodesoxicólico pode diminuir a proliferação do ducto biliar, parar a proliferação dos danos histológicos e mesmo reverter as alterações hepatobiliares quando administrado nas fases iniciais da CFAHD. O tratamento com ácido ursodesoxicólico deve ser iniciado assim que é diagnosticada a CFAHD de forma a otimizar a eficácia do tratamento.

### **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

O ácido ursodesoxicólico é absorvido por um mecanismo de transporte passivo, no jejuno e no íleon. Numa dose de 250-1000 mg/dia a taxa de absorção é de aproximadamente 80 a 90%. O ácido ursodesoxicólico absorvido é conjugado no fígado e segregado para a bÍlis, sendo reabsorvido no intestino; portanto, durante a administração de ácido ursodesoxicólico, este torna-se o ácido predominante na bÍlis.

### **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

a) Toxicidade aguda:

Os ensaios de toxicidade aguda no animal não revelaram toxicidade.

b) Toxicidade crónica:

Os estudos de toxicidade de dose repetida no macaco, mostraram efeitos hepatotóxicos nos grupos tratados com doses mais elevadas. Estes efeitos são provavelmente atribuídos ao ácido litocólico, um metabolito do ácido ursodesoxicólico que não é metabolizado no macaco, e considerados sem relevância clínica.

c) Potencial mutagénico e carcinogénico:

O ácido ursodesoxicólico não mostrou potencial genotóxico "in vitro" e "in vivo" nem potencial carcinogénico no ratinho e rato.

d) Toxicidade reprodutiva:

Os estudos de toxicidade reprodutiva mostraram efeitos adversos no desenvolvimento embrio-fetal do rato e coelho para doses tóxicas maternas.

O ácido ursodesoxicólico não teve qualquer efeito na fertilidade nem afetou o desenvolvimento péri- e pós-natal no rato.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

Amido de milho,  
Sílica coloidal anidra,  
Estearato de magnésio,  
Gelatina,  
Dióxido de titânio (E171),  
Água purificada e  
Laurilsulfato de sódio.

### **6.2 Incompatibilidades**

Não são conhecidas incompatibilidades até ao momento.

### **6.3 Prazo de validade**

5 anos.

### **6.4 Precauções especiais de conservação**

Não conservar acima de 25º C.

### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

As cápsulas são acondicionadas em blisters de PVC, termo-selados com fita de alumínio.

Embalagens com 20 e 60 cápsulas.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

### **6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento**

Não existem requisitos especiais.

## **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Dr. Falk Pharma Portugal,  
Sociedade Unipessoal, Lda.



Rua do Mar Vermelho, nº2, fração 3.2  
1990-152 Lisboa

#### **8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Nº de registo: 9632000 - 20 cápsulas, 250 mg, blister de PVC/Alu

Nº de registo: 9632018 - 60 cápsulas, 250 mg, blister de PVC/Alu

#### **9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização: 10 de dezembro de 1985

Data da última renovação: 11 de setembro de 2009

#### **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

Novembro de 2024.