

GULSHEN
(ácido ursodesoxicólico)

SUN FARMACÊUTICA DO BRASIL LTDA

Comprimidos

150 mg & 300 mg

I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Gulshen

ácido ursodesoxicólico

APRESENTAÇÕES

Gulshen 150 mg e 300mg: embalagens contendo 30 ou 90 comprimidos.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido contém:

ácido ursodesoxicólico.....150 mg

Excipientes.....q.s.p.l comprimido

Excipientes: lactose monoidratada, crospovidona, povidona e estearato de magnésio.

ácido ursodesoxicólico.....300 mg

Excipientes.....q.s.p.l comprimido

Excipientes: lactose monoidratada, crospovidona, povidona e estearato de magnésio.

II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DA SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Este medicamento é indicado para doenças hepato-biliares e colestáticas crônicas nas seguintes situações:

- Dissolução dos cálculos biliares formados por colesterol em pacientes que apresentam colelitíase ou coledocolitíase sem colangite ou colecistite por cálculos não radiopacos com diâmetro inferior a 1,5 cm, que recusaram a intervenção cirúrgica ou apresentam contraindicações para a mesma, ou que apresentam supersaturação biliar de colesterol na análise da bile colhida por cateterismo duodenal;
- Tratamento da forma sintomática da cirrose biliar primária;
- Litíase residual do colédoco ou síndrome pós-colecistectomia;
- Dispepsia na vigência de colelitíase ou pós-colecistectomia;
- Discinesias de conduto cístico ou da vesícula biliar e síndromes associadas;
- Hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia;
- Terapêutica coadjuvante da litotripsia extracorpórea para a dissolução dos cálculos biliares formados por colesterol em pacientes que apresentam colelitíase;
- Alterações qualitativas e quantitativas da bile (colestases), inclusive profilaxia dos cálculos biliares após cirurgia bariátrica ou rápida perda ponderal (devido a supersaturação do colesterol).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Um ensaio clínico não controlado avaliou o uso de ácido ursodesoxicólico (AUDC) em 42 pacientes com cálculos biliares radiotransparentes. Os participantes receberam 9 mg/kg/dia de AUDC por 1 ano, com controles radiológicos da dimensão dos cálculos aos 3, 6 e 12 meses de seguimento. Dissolução completa dos cálculos de colesterol foi reportada em 40% dos casos, com algum grau de dissolução dos cálculos em 73% dos pacientes. A tolerância foi considerada excelente e nenhum caso de diarreia ocorreu. A melhora da dispepsia e de cólicas abdominais também foi significativa ($p < 0,001$) durante o tratamento com AUDC (Voirol M, 1983).

O uso de ácido ursodesoxicólico em doses variadas (3 mg/kg/dia a 16 mg/kg/dia) foi avaliado em um ensaio clínico não controlado, que incluiu 40 indivíduos com cálculos biliares radiotransparentes. Pacientes com cálculos de até 15 mm foram aleatoriamente divididos em 3 grupos com doses diárias diferentes de ácido ursodesoxicólico (3-6 mg/kg/dia, 8-10 mg/kg/dia e 14-16 mg/kg/dia) e acompanhados por 12 meses. Pacientes com cálculos maiores que 15 mm eram alocados em um grupo a parte, com dose de ácido ursodesoxicólico de 8-10 mg/kg/dia. Dissolução do cálculo era considerada parcial quando havia redução de no mínimo 50% em número e diâmetro dos cálculos ao colecistograma. Pacientes tratados por um ano não apresentaram alterações de colesterol ou triglicérides durante o tratamento e relataram diminuição de cólicas, flatulência e distensão abdominal. O ácido ursodesoxicólico aparentemente se mostrou eficaz na dissolução de cálculos biliares em vesículas funcionantes com doses que variaram de 5 a 10 mg/kg/dia com baixo índice de efeitos adversos. Apesar de não haver diferença estatística, o grupo que fez uso de doses mais altas (14-16 mg/kg/dia) mostrou uma tendência a menor taxa de dissolução dos cálculos em avaliação após 6 e 12 meses de uso de ácido ursodesoxicólico (Attili A. e cols, 1981).

Com relação as alterações quali e quantitativas da bile e da discinesia causados pela cirurgia bariátrica e pela rápida perda ponderal, o ácido ursodesoxicólico demonstrou eficácia e segurança tanto em gastroplastia/gastrectomia vertical quanto na derivação do trato gastrointestinal conforme os estudos realizados e descritos abaixo:

Gastroplastia ou gastrectomia vertical

- A redução da colestase foi confirmada em meta-análise (Uy, 2008) que, a despeito da heterogenicidade decorrente em boa parte de regimes posológicos diversos (300 a 1200mg), houve redução significativa de 27,7 para 8,8% na colelitíase após cirurgias bariátricas ($p<0,01$) com o uso do ácido ursodesoxicólico.
- Em outro estudo (Adams, 2015) com 75 pacientes foram divididos entre grupos ácido ursodesoxicólico 300mg (dose mínima recomendada nos consensos americano e europeu) e placebo administrados após gastrectomia vertical. Destes 75, 59 chegaram até 6 meses de acompanhamento – aonde do grupo placebo 40% e 11% do grupo ácido ursodesoxicólico apresentaram colelitíase ao ultrassom, com redução do risco relativo de $p=0,032$
- em um estudo com amostragem mais expressiva de 406 pacientes (Abdallah, 2017) com uso de ácido ursodesoxicólico 600mg também houve resultado positivo em termos da administração de ácido ursodesoxicólico nesta população: 5% dos pacientes do grupo placebo e nenhum do ácido ursodesoxicólico apresentaram colelitíase ($p=0,0005$).

Derivação do trato gastrointestinal

- estudo em 319 pacientes após derivação em Y-de-Roux (Swartz, 2005) nos quais 7,5% não usaram ácido ursodesoxicólico e 92,5% o fizeram, mostrou risco de progressão para colecistectomia de 25% no primeiro grupo e 9,8% no segundo ($p<0,05$), mesmo com baixas taxas de adesão ao tratamento relatadas (48,8% dos paciente utilizaram a medicação).
- uma revisão (Quesada, 2010) sobre as opções profilática, cirúrgica e uso do ácido ursodesoxicólico sugere eficácia da medicação na redução do aparecimento de colelitíase em pacientes após cirurgia bariátrica.

Confirmando o importante papel do AUCD nas alterações quali e quantitativas da bile, preventiva da colelitíase no pós operatório de Cirurgia Bariátrica, uma nova meta-análise publicada em 2017 (Margouliotis, 2017) demonstrou resultados independentemente do tipo de cirurgia realizado (gastrectomia x derivação), efeito dose-dependente (que reforça a causalidade), redução da incidência de colecistectomia (além da colelitíase) e com segurança apurada na baixa taxa de eventos adversos (que tem pequeno impacto clínico), adesão superior a 80% e ausência de efeito negativo na perda ponderal. Resultados de estudo brasileiro (Machado, 2019) foram publicados em 2019, do qual 137 pacientes foram randomizados e 69 receberam 300mg/dia de AUCD. A redução da incidência de colelitíase foi de 26 para 1% em comparação com placebo.

O ácido ursodesoxicólico melhora prurido e reduz os níveis de transglutaminase glutâmico pirúvica (TGP) e gama-glutamil transferases (GAMA-GT) nas colestases intra-hepáticas.

Em um estudo “crossover” com seguimento de 30 meses envolvendo 10 crianças, o ácido ursodesoxicólico melhorou o prurido em 6 pacientes. Após 12 meses havia redução significativa de GAMA-GT e TGP. (Narkewicz MR. e cols, 1998).

Em um estudo com pacientes com colestase familiar progressiva, 61% dos pacientes apresentaram melhora dos testes hepáticos com uso do ácido ursodesoxicólico. (Jacquemin E e cols, 2001).

A cirrose biliar primária é uma doença colestática progressiva de causa desconhecida, com provável etiologia autoimune, para a qual não existe tratamento definitivo até o momento.

Em um estudo clínico controlado, 30 pacientes portadores de cirrose biliar primária foram avaliados com o uso de ácido ursodesoxicólico (AUCD) 10 mg/kg/dia associado ou não a prednisolona 10 mg/dia por 9 meses. Houve redução significativa dos níveis séricos das enzimas hepáticas (alanina aminotransferase e aspartato aminotransferase), enzimas canaliculares (fosfatase alcalina e gama-glutamil transferase) e de imunoglobulinas nos dois grupos. Na análise comparativa das biópsias hepáticas realizadas no início e ao final do tratamento, houve melhora histológica significativa ($p<0,003$) no grupo que tomou a associação: ácido ursodesoxicólico e prednisolona (Leuschner M. e cols, 1996).

Pacientes portadores de CBP em uso de AUCD na dose de 10mg/kg/dia há pelo menos 6 meses e sem normalização dos níveis séricos de enzimas hepáticas, canaliculares e imunoglobulinas foram convidados a participar de um estudo multicêntrico randomizado controlado que comparou a utilização de AUCD nas doses de 10 mg/kg/dia e 20 mg/kg/dia (Van Hoogstraten HJF. e cols, 1998). Sessenta e um pacientes foram incluídos e divididos em dois grupos de acordo com a dosagem de AUCD a ser administrada diariamente por 6 meses. Foram avaliados sintomas, marcadores bioquímicos hepáticos e enriquecimento biliar com AUCD. No grupo que tomou a dose de 20mg/kg/dia, houve redução significativa nos valores séricos de enzimas hepáticas, canaliculares, imunoglobulina M e colesterol. Notou-se ainda um enriquecimento biliar com AUCD de 37% para 46% no grupo que tomou a dose de 20 mg/kg/dia ($p=0,02$). Não houve diferenças significativas entre os valores iniciais e finais dos mesmos marcadores ou enriquecimento biliar entre os pacientes que tiveram a dose de AUCD mantida em 10 mg/kg/dia. Não houve diferença nos relatos de sintomas ou nos níveis de bilirrubinas entre os grupos (Van Hoogstraten HJF. e cols 1998).

Em um estudo randomizado, controlado com placebo, cento e noventa e dois pacientes foram acompanhados por 2 anos, com realização de biópsia hepática no início e ao final do estudo (Pares A. e col, 2000). Verificou-se que o uso de AUCD na dose de 14 a 16 mg/kg/dia diminuiu os níveis séricos de enzimas hepáticas e canaliculares e de colesterol, assim como também houve melhora do prurido, da fadiga e da presença de xantomas. Observou-se, através da análise histológica, melhora da inflamação portal e da necrose lobular (Pares A. e cols, 2000).

O uso de ácido ursodesoxicólico é seguro e indicado na prevenção da progressão da cirrose biliar primária.

Em estudo duplo-cego, randomizado, controlado, foi avaliado se um regime de seis meses de tratamento com 500mg diários de AUDC seria capaz de reduzir a incidência do aparecimento de cálculos biliares em pacientes submetidos a cirurgia bariátrica. Dos 152 pacientes incluídos, 76 receberam AUDC e 76 receberam placebo. A formação de cálculos foi significativamente menor no grupo tratado na avaliação de ultrassom feita 12 meses após a cirurgia (3% vs 22% p=0,0018) e também 24 meses após a cirurgia (8% vs 30% p=0,0022) (Miller K. e cols, 2003).

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

Este medicamento contém ácido ursodesoxicólico (AUDC), que é um ácido biliar fisiologicamente presente na bile humana, embora em quantidade limitada (menos de 5% do total de ácidos biliares). O ácido ursodesoxicólico tem ação colerética convertendo a bile litogênica em uma bile não litogênica prevenindo a formação e favorecendo a dissolução gradativa dos cálculos, porém difere de outros ácidos biliares dihidroxilados por não apresentar atividade citotóxica.

O ácido ursodesoxicólico obtém uma dessaturação da bile através de uma redução na absorção e na síntese do colesterol (por inibição da beta-HMG CoA-redutase) sem interferir na síntese de ácidos biliares. Desta forma, altera a composição da bile de supersaturada para insaturada. Em complemento à solubilização do colesterol em micelas, promove a formação de complexos de cristais de colesterol líquido, causando sua dispersão em meio aquoso, o que acelera a remoção do colesterol da vesícula biliar para o interior do intestino, onde é inibida sua absorção, sendo então eliminada, ou seja, proporciona uma melhora da secreção biliar. Assim, mesmo que a administração de doses elevadas não resulte em concentração de AUDC superior a 60% do total de ácidos biliares, a bile “rica em AUDC” solubiliza o colesterol. Estas várias ações de ácido ursodesoxicólico combinam-se para alterar a bile dos pacientes com cálculos biliares, de “precipitadora de colesterol”, para “solubilizadora de colesterol”.

A ação benéfica do ácido ursodesoxicólico se deve-também, a um balanço positivo na retenção de ácidos biliares hidrofílicos em detrimento de ácidos biliares hidrofóbicos, os quais podem causar danos celulares levando a lesões do hepatócito, apoptose, necrose hepática e em consequência, à fibrose e à cirrose. Por suas propriedades, o ácido ursodesoxicólico inibe competitivamente a absorção ileal desses ácidos biliares hidrofóbicos tóxicos, com estabilização da membrana do hepatócito.

Por outro lado, a administração crônica de AUDC parece aumentar o transporte canalicular e o fluxo biliar. O AUDC exerce seus efeitos anticoléstáticos através da proteção das membranas da árvore biliar e do estímulo da secreção biliar comprometida, pois reduz as propriedades detergentes citotóxicas dos sais biliares (litocolato, desoxicolato e quenodesoxicolato), os quais apresentam concentrações elevadas em pacientes com doenças hepáticas crônicas. A terapia com ácido ursodesoxicólico determina também, uma melhora dos testes de função hepática (fosfatase alcalina, aspartato aminotransferase, alanina aminotransferase e gama-glutamil transferase) e dos sintomas de prurido e fadiga.

O mecanismo de ação de ácido ursodesoxicólico na cirrose biliar primária ainda não é totalmente conhecido. No entanto, o AUDC tem apresentado atividade imunomoduladora, especialmente nas doenças hepáticas crônicas, pois diminui de forma significativa a expressão de antígenos de histocompatibilidade (HLA classes I e II) nos hepatócitos, pela redução da influência dos ácidos biliares hidrofóbicos com consequente redução da lesão hepatocelular.

Desta forma, são reconhecidos 5 mecanismos de ação para o AUDC:

- Redução da bile hidrofóbica e, portanto, tóxica pela substituição de ácidos biliares hidrofóbicos no “pool” de ácidos biliares;
- Efeito citoprotetor da membrana dos hepatócitos e das células cuticulares dos ductos biliares;
- Ação imunomoduladora;
- Estimulação da secreção biliar;
- Dissolução de cálculos biliares (*gallstones*).

Dependendo da fisiopatologia da doença hepática, o mecanismo de ação do AUDC pode ser diferente.

Farmacocinética

- Absorção

Cerca de 90% da dose terapêutica é absorvida no intestino delgado por difusão passiva após a administração oral de ácido ursodesoxicólico. O efeito terapêutico do AUDC depende de suas concentrações na bile, não sendo os níveis séricos de utilidade clínica. O AUDC pode ser solubilizado e transportado com mais eficiência em meio moderadamente alcalino, como o do íleo, além de ser rapidamente absorvido por via oral e entrar na via entero-hepática.

Após administração repetida, a concentração do AUDC na bile alcança o equilíbrio dinâmico (*steady state*) após três meses. No entanto, a concentração total de AUDC nunca é superior a 60% da concentração total de ácidos biliares, nem mesmo com o uso de doses elevadas. Após descontinuação da terapia com AUDC, sua concentração diminui rapidamente depois de uma semana para 5 a 10% dos níveis de equilíbrio (*steady state*).

A meia-vida biológica do AUDC é de aproximadamente 3,5 a 5,8 dias.

Uma resposta inicial ao tratamento (dissolução dos cálculos biliares) é esperada em um período de 3 a 6 meses de uso contínuo.

- Distribuição

Após a absorção oral, o AUDC é conduzido exclusivamente para o fígado através da circulação porta. Esta extração é tão eficiente que somente quantidades muito pequenas podem alcançar a circulação. No fígado, é conjugado com os aminoácidos glicina ou taurina e excretado para dentro dos ductos biliares hepáticos. É concentrado na vesícula e expelido no duodeno junto com a bile durante resposta fisiológica à alimentação. Em indivíduos saudáveis, pelo menos 70% do AUDC (não-conjugado) ligam-se às proteínas plasmáticas.

- Metabolismo

O AUCD conjugado com taurina ou glicina é sulfatado tornando-se solúvel em água e eliminado nas fezes. Além da conjugação hepática, o AUCD não é catabolizado de forma apreciável pelo fígado ou pela mucosa intestinal. Uma pequena parte pode sofrer degradação bacteriana (7-desidroxilação) a cada ciclo de circulação entero-hepática, transformando-se em ácido 7-cetolitolítico e litocólico, os quais são muito hidrossolúveis e são eliminados nas fezes. Não existe referência de dano hepático associado com o AUCD usado terapeuticamente.

- Eliminação

Os ácidos biliares são eliminados do corpo quase totalmente por via fecal (95%) depois de sete dias e, apenas uma quantidade residual é eliminada pela urina (menos de 1%).

4. CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento é contraindicado nos casos de:

- Hipersensibilidade à substância ativa ou a algum de seus excipientes.
- Úlcera péptica ativa.
- Doença intestinal inflamatória e outras condições do intestino delgado, colon e fígado, que possam interferir com a circulação entero-hepática de sais biliares (ressecção ileal e estoma, colestase intra e extra hepática, doença hepática severa).
- Cólicas biliares frequentes.
- Inflamação aguda da vesícula biliar ou trato biliar.
- Oclusão do trato biliar (oclusão do ducto biliar comum ou um ducto cístico).
- Contratilidade comprometida da vesícula biliar.
- Cálculos biliares calcificados radiopacos.

Categoria B: Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Durante os primeiros 3 meses de tratamento, os parâmetros de função hepática AST (TGO), ALT (TGP) e gama GT devem ser monitorados pelo médico a cada 4 semanas e depois a cada 3 meses. Este monitoramento, além de identificar os pacientes respondedores e não respondedores que estão em tratamento, também permitirá a detecção precoce de uma potencial deterioração hepática, particularmente em pacientes com estágio avançado de cirrose biliar primária.

Quando usado na dissolução de cálculos biliares de colesterol:

Um pré-requisito para iniciar o tratamento que visa dissolver cálculos vesiculares com o ácido ursodesoxicólico é a sua origem no colesterol. Um indicador confiável é a sua radiotransparência (transparência aos raios - X).

Os cálculos biliares com grande probabilidade de dissolução são os de pequenas dimensões, numa vesícula biliar funcional.

Em pacientes sob tratamento de dissolução de cálculos biliares, é adequado verificar a eficácia da droga por meio de colecistografia ou exames ecográficos a cada 6 meses.

Se não for possível visualizar a vesícula biliar em exames de raio-X, em casos de cálculos biliares calcificados, comprometimento da contratilidade da vesícula biliar, ou episódios frequentes de cólica biliar, **Gulshen** não deve ser utilizado.

Pacientes femininas fazendo uso de **Gulshen** para dissolução de cálculos devem utilizar métodos contraceptivos não-hormonais efetivos, visto que métodos contraceptivos hormonais podem aumentar a litíase biliar.

No tratamento de cirrose biliar primária em estágio avançado casos muito raros de descompensação de cirrose hepática regrediram parcialmente após a descontinuidade do tratamento.

Em pacientes com cirrose biliar primária, em raros casos os sintomas clínicos podem piorar no início do tratamento, por exemplo, a coceira pode aumentar. Neste caso a dose de **Gulshen** deve ser reduzida e gradualmente elevada novamente. A dose deve ser reduzida em caso de diarreia e se persistir a terapia deve ser descontinuada.

Pacientes com raros problemas hereditários de intolerância a galactose, deficiência de Lapp lactase ou má absorção de glicose galactose, não devem tomar este medicamento.

Ácido ursodesoxicólico não tem influência sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

Uso em idosos

Devem-se seguir as orientações gerais descritas para o medicamento, salvo em situações especiais.

Gravidez e lactação

Estudos em animais não demonstraram influências no uso de ácido ursodesoxicólico na fertilidade. Dados humanos quanto aos efeitos na fertilidade durante o tratamento com ácido ursodesoxicólico não estão disponíveis. Não há dados quanto ao uso de ácido ursodesoxicólico, particularmente em mulheres grávidas. Experimentos com animais demonstraram toxicidade reprodutiva durante os estágios iniciais da gravidez.

Por motivos de segurança, não devem ser tratadas mulheres grávidas a não ser que seja claramente necessário com **Gulshen**.

Mulheres em idade fértil só devem ser tratadas se estiverem usando métodos contraceptivos não-hormonais ou anticoncepcionais orais com baixo teor de estrógenos. Contudo pacientes fazendo uso de **Gulshen** para dissolução de cálculos devem utilizar métodos contraceptivos não-hormonais efetivos, visto que métodos contraceptivos hormonais orais podem aumentar a litíase biliar. Uma gravidez em curso deve ser descartada, antes de iniciar o

tratamento. De acordo com os poucos casos documentados de mulheres que estejam amamentando, os níveis de ácido ursodesoxicólico no leite são muito baixos e provavelmente não haverá reações adversas nas crianças que estão recebendo leite materno.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião dentista.

Atenção diabéticos: contém açúcar (lactose).

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Gulshen não deve ser usado com drogas que inibem a absorção intestinal de ácidos biliares, como a colestiramina, colestipol ou antiácidos à base de alumínio. Se o uso destas substâncias for necessário devem ser tomadas ao menos 2 horas antes ou após **Gulshen**.

Estrogênios, contraceptivos orais e agentes redutores de lipídios (como o clofibrato) aumentam a secreção hepática de colesterol, o que pode causar a formação de cálculos de colesterol e, portanto, podem ser prejudiciais no que se refere à ação do ácido ursodesoxicólico no tratamento de cálculos biliares.

O ácido ursodesoxicólico pode afetar a absorção da ciclosporina pelos intestinos, podendo desta forma ser necessário ajustar a dose com base nos níveis de ciclosporina.

Em casos isolados **Gulshen** pode reduzir a absorção de ciprofloxacina.

Em um estudo clínico realizado em voluntários saudáveis utilizando ácido ursodesoxicólico (500 mg/dia) e rosuvastatina (20 mg/dia) concomitantemente, resultou em uma leve elevação nos níveis de plasma da rosuvastatina. A relevância clínica desta interação também no que diz respeito a outras estatinas é desconhecida. O ácido ursodesoxicólico tem demonstrado redução nos picos de concentração plasmática (C_{max}) e na área sob a curva (AUC) de um antagonista de cálcio nitredipina, em voluntários sadios. O monitoramento do resultado do uso simultâneo de nitredipina e ácido ursodesoxicólico é recomendado. Um aumento na dose de nitredipina pode ser necessário.

Uma interação com a redução do efeito terapêutico de dapsona foi reportado. Estas observações em conjunto com achados de estudos in vitro podem indicar um potencial de ácido ursodesoxicólico induzir enzimas do citocromo p450 3A. Esta indução, contudo, não tem sido observada em um estudo bem desenhado de interações com budesonida que é um conhecido substrato de citocromo p450 3A.

Alterações de exames laboratoriais

Gulshen altera alguns exames laboratoriais, por isso, caso precise realizar exames, informe ao seu médico que está fazendo uso de **Gulshen**.

Recomenda-se que ao iniciar tratamentos a longo prazo, seja feito um controle das transaminases, da fosfatase alcalina e da gama-glutamil transferase (GAMA-GT).

Interações com alimentos

Até o momento não foi relatada interação entre **Gulshen** e alimentos.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Gulshen é válido por 24 meses para todas as apresentações.

Conservar em temperatura ambiente (entre 15 e 30° C). Proteger da luz e umidade.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Os comprimidos de **Gulshen** 150 mg e 300 mg são brancos, circulares, biconvexos, não revestidos e com superfície lisa em ambos os lados.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

A disponibilidade de apresentações de 150 e 300 mg permite que se adote diferentes esquemas posológicos de acordo com cada indicação clínica específica. Todos estes esquemas posológicos ficam facilitados ajustando as administrações de comprimidos de 150 e 300 mg de acordo com a dose diária total.

Para uso prolongado, com o intuito de se reduzir as características litogênicas da bile, a posologia média é de 5 a 10 mg/kg/dia. Na maior parte desses casos, a posologia média fica entre 300 e 600 mg (após e durante as refeições e à noite). Para se manter as condições ideais para dissolução de cálculos já existentes, a duração do tratamento deve ser de pelo menos 4 a 6 meses, podendo chegar a 12 meses ou mais, ininterruptamente e deve ser prosseguido por 3 a 4 meses após o desaparecimento comprovado radiologicamente ou ecograficamente dos mesmos cálculos. O tratamento não deve, entretanto, superar dois anos. Nas síndromes dispépticas e na terapia de manutenção, geralmente são suficientes doses de 300 mg por dia, divididas em 2 a 3 administrações. Estas doses podem ser modificadas a critério médico, particularmente considerando-se a ótima tolerabilidade do produto, que permite de acordo com cada caso adotar doses sensivelmente maiores. Em pacientes em tratamento para dissolução de cálculos biliares é importante verificar a eficácia do medicamento mediante exames colecistográficos a cada 6 meses.

Na terapêutica coadjuvante da litotripsia extracorpórea, o tratamento prévio com ácido ursodesoxicólico aumenta os resultados da terapêutica litolítica. As doses de ácido ursodesoxicólico devem ser ajustadas a critério médico, sendo em média de 600 mg ao dia.

Na cirurgia bariátrica a dose ideal é 600mg/dia, divididos em duas tomadas de 300mg. Pacientes com intolerância podem tentar redução da dose para 300mg/dia em uma ou duas tomadas – no entanto esta dose tem eficácia um pouco menor em ensaios randomizados.

Na cirrose biliar primária as doses podem variar de 10 a 16 mg/kg/dia, de acordo com os estágios da doença (I, II, III e IV) ou a critério médico.

É recomendado realizar acompanhamento dos pacientes através de testes de função hepática e dosagem de bilirrubinas.

A dose diária deve ser administrada em 2 ou 3 vezes, dependendo da apresentação utilizada, após as refeições. Poderá ser administrada a metade da dose diária após o jantar. Ingerir os comprimidos com um copo de água.

Quando o paciente esquecer-se de tomar o medicamento no horário de costume, deverá administrá-lo imediatamente caso não esteja muito próximo da dose subsequente.

Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

A avaliação dos efeitos indesejáveis é baseada em dados de frequência.

Reação comum (>1/100 e <1/10): relatos de fezes pastosas e diarreia.

Reação muito rara (<1/10.000): severa dor abdominal superior direita durante tratamento de cirrose biliar primária; descompensação hepática foi observada em terapia de estágios avançados de cirrose biliar primária que regrediu parcialmente após a descontinuidade do tratamento; urticária; calcificação de cálculos.

Em casos de eventos adversos notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Diarreia pode ocorrer em casos de superdosagem. Em geral outros sintomas de superdosagem são improváveis uma vez que a absorção de ácido ursodesoxicólico diminui com o aumento da dose administrada, portanto mais é excretado com as fezes.

- Tratamento em caso de superdosagem

Medidas de contenção específicas não são necessárias e as consequências da diarreia deve ser tratada sintomaticamente com restabelecimento de fluidos e balanço eletrolítico.

Informação adicional para população especial:

Terapia a longo prazo com altas doses de ácido ursodesoxicólico (28-30 mg/kg/dia) em pacientes com colangite esclerosante primária foi associada com altas taxas de eventos adversos sérios.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

Reg. MS.: 1.4682.0098
Farm. Resp.: Ludmilla Vieira Machado de Castro
CRF-GO 3649

Fabricado por: Sun Pharmaceutical Ind. Ltd.
Village Ganguwala, Paonta Sahib, District Simour,
Himachal, Pradesh, 173025 - India

Importado e Registrado por: SUN FARMACÊUTICA DO BRASIL LTDA
Rodovia GO 080 Km 02
Jardim Pompeia - Goiânia - GO
CEP: 74690-170
CNPJ: 05.035.244/0001-23

Serviço de Atendimento ao
Consumidor (SAC) 0800 7199702

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.



GUL_VPROF_05
05/2023

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Abdallah E, et al. Role of ursodeoxycholic acid in the prevention of gallstone formation after laparoscopic sleeve gastrectomy. *Surg Today*. 2017 Jul; 47(7):844-850.
- Abo-Ryia M, Abd-Allah H, El-Khadrawy O, Moussa G, "Predictors of Gallstone Formation in Morbidly Obese Patients after Bariatric Surgery: A Retrospective Observational Study," *Surgical Science*. 2014, (5)1:1-5.
- Adams LB, Chang C, Pope J, Kim Y, Liu P, Yates A. Randomized, Prospective Comparison of Ursodeoxycholic Acid for the Prevention of Gallstones after Sleeve Gastrectomy. *Obes Surg*. 2016 May; 26(5):990-4.
- Attili A.F. et al Ursodeoxycholic Acid (Ursacol) in the dissolution of cholesterol gallstones. *Clinical Trials Journal* 1981. 18(5): 345-351
European Association for the Study of the Liver (EASL). EASL Clinical Practice Guidelines on the prevention, diagnosis and treatment of gallstones. *J Hepatol*. 2016 Jul;65(1):146-181.
- Jacquemin E. et al. The wide spectrum of multidrug resistance 3 deficiency: from neonatal cholestasis to cirrhosis of adulthood. *Gastroenterology* 2001;120: 1448-58
- Leuschner M. Ursodeoxycholic acid and prednisolone versus ursodeoxycholic acid and placebo in the treatment of early stages of primary biliary cirrhosis. *J Hepatology*. 1996. 25: 49-57
- Machado FHF, Castro Filho HF, Babadopulos RFAL, Rocha HAL, Rocha JLC, Moraes Filho MO. Ursodeoxycholic acid in the prevention of gallstones in patients subjected to Roux-en-Y gastric bypass. *Acta Cir Bras*. 2019 Feb 14;34(1):e20190010000009
- Magouliotis DE, Tasiopoulou VS, Svokos AA, Svokos KA, Chatedaki C, Sioka E, Zacharoulis D. Ursodeoxycholic Acid in the Prevention of Gallstone Formation After Bariatric Surgery: an Updated Systematic Review and Meta-analysis. *Obes Surg*. 2017 Nov;27(11):3021-3030.
- Mechanick JI, et al. Clinical Practice Guidelines for the Perioperative Nutritional, Metabolic, and Nonsurgical Support of the Bariatric Surgery Patient—2013 Update: Cosponsored by American Association of Clinical Endocrinologists, The Obesity Society, and American Society for Metabolic & Bariatric Surgery. *Obesity* (Silver Spring, Md). 2013;21(0 1):S1-27.
- Miller k. et al. Gallstone Formation Prophylaxis After Gastric Restrictive Procedures for Weight Loss. A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Trial. *Lippincott Williams & Wilkins Annals of Surgery*. 2003. 238 (5): 697-702.
- Narkewicz MR. et al. Effect of ursodeoxycholic acid therapy on hepatic function in children with intrahepatic cholestatic liver disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1998 Jan;26(1): 49-55.
- Pares, A. et al. Long-term effects of ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis: results of a double-blind controlled multicentric Trial. *Journal of Hepatology*. 2000.32:561-566.
- Quesada BM, Kohan G, Roff HE, Canullán CM, Porrás LTC. Management of gallstones and gallbladder disease in patients undergoing gastric bypass. *World Journal of Gastroenterology*. 2010; 16(17):2075-2079.
- Shoheiber O, Biskupiak JE, Nash DB. Estimation of the cost savings resulting from the use of ursodiol for the prevention of gallstones in obese patients undergoing rapid weight reduction. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1997 Nov;21(11):1038-45.
- Swartz DE, Felix EL. Elective cholecystectomy after Roux-en-Y gastric bypass: why should asymptomatic gallstones be treated differently in morbidly obese patients? *Surg Obes Relat Dis*. 2005 Nov-Dec;1(6):555-60.
- Uy MC, Talingdan-Te MC, Espinosa WZ, Daez ML, Ong JP. Ursodeoxycholic acid in the prevention of gallstone formation after bariatric surgery: a meta-analysis. *Obes Surg*. 2008 Dec; 18(12):1532-8.
- Van Hoogstraten HJF et al. A randomized Trial in primary biliary cirrhosis comparing ursodeoxycholic acid in daily doses of either 10 mg/kg or 20 mg/kg. *Aliment Pharmacol Ther*. 1998. 12:965-971.
- Voirol, M et al. Etude multicentrique sur l'effet litholytique de l'acide ursodésoxycholique. *Scweiz. Med. Wschr*. 1983. 113 (17):643-645.
- Weinsier RL, Ullmann DO. Gallstone formation and weight loss. *Obes Res*. 1993 Jan;1(1):51-6.
- Worobetz LJ, Inglis FG, Shaffer EA. The effect of ursodeoxycholic acid therapy on gallstone formation in the morbidly obese during rapid weight loss. *Am J Gastroenterol*. 1993 Oct; 88(10):1705-10.

Anexo B – Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº Expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
10/05/2023	-	10450- SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	VPS: 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO	VPS	150 mg: embalagens com 30 e 90 comprimidos. 300 mg: embalagens com 30 e 90 comprimidos
12/08/2022	4547618/22-4	10450- SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	VP: 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? VPS: 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR	VP/VPS	150 mg: embalagens com 30 e 90 comprimidos. 300 mg: embalagens com 30 e 90 comprimidos
12/08/2022	4547532/22-2	10450- SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	VP: 1. PARA QUÊ ESTE MEDICAMENTO É INDICADO? 5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? VPS: 1. INDICAÇÕES 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO	VP/VPS	150 mg: embalagens com 30 e 90 comprimidos. 300 mg: embalagens com 30 e 90 comprimidos
12/08/2022	4547454/22-1	10450- SIMILAR- Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	VP: 5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? VPS: 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO	VP/VPS	150 mg: embalagens com 20, 30, 60 e 90 comprimidos. 300 mg: embalagens com 20, 30, 60 e 90 comprimidos

							9. REAÇÕES ADVERSAS		
23/11/2011	4631945/21-4	10450- SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	VP: Apresentações, 1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO? VPS: Apresentações, 1. INDICAÇÕES	VP/VPS	150 mg: embalagens com 30 e 90 comprimidos. 300 mg: embalagens com 30 e 90 comprimidos
28/04/2021	1629735/21-1	10457 - SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Início da comercialização do produto.	VP/VPS	150 mg: embalagens com 20, 30, 60 e 90 comprimidos. 300 mg: embalagens com 20, 30, 60 e 90 comprimidos