

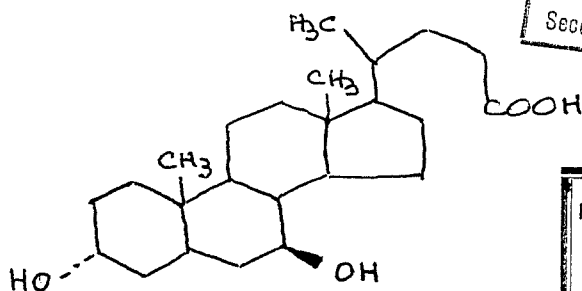


LABORATORIOS SILESIA S. A.

AVDA. CHILE-ESPARA 325
CASILLA 15199 - CORREO 11 (RUROA)
TELEFS. 2254217 - 2254902 - 2254951
SANTIAGO - CHILE

CABLES: SILESIA
TELEX: 340260 PBVTR CK

SOLVOBIL ^(R)
Acido Ursodeoxicólico



Acido 3 α , 7 β -dihidroxi-colánico

INSTITUTO DE SALUD PUBLICA
Departamento de Control Nacional
Sección Registro de Especialidades Farmacéuticas

FOLLETO PARA INFORMACION MEDICA
EXCLUSIVAMENTE NO INCLUIRLO EN
EL ENVASE DE VENTA AL PUBLICO.

Efecto clínico de URSO en el tratamiento de la Colelitiasis.-

Se ha evidenciado que la acumulación en el cuerpo, de ácidos biliares, es menor en pacientes con colesterol-colelitiasis que en personas de salud normal.- Considerando esta evidencia, Danzinger y Bell, han informado que los cálculos biliares desaparecen o se empequeñecen en 50% de los pacientes con colesterol-colelitiasis por la administración de ácido quenodesoxicólico (CDCA) durante largo tiempo, y sugieren la posibilidad de tratamiento interno de la colelitiasis.-

EL ACIDO URSEDESOXICOLICO (UDCA) que ha sido ocupado ampliamente en clínica corresponde a un ácido 3 α , 7 β -dihidroxicolánico, y es isómero de CDCA con un grupo hidroxilo en la posición C7.- La posibilidad de la aplicación clínica de URSO en el tratamiento de la colelitiasis fué así estudiada llegando a interesantes resultados.-

Sugata y col. examinaron los efectos en pacientes con colelitiasis cuyos cálculos biliares desaparecieron roentgenológicamente sin tratamiento quirúrgico.- Las sombras y el dolor desaparecieron en 4 pacientes que recibieron 100-300 mg diarios de UDCA como colerético, durante un período que varía entre 6 meses y 2 años.-



LABORATORIOS SILESIA S. A.

AVDA. CHILE-ESPAÑA 325
CASILLA 15199 - CORREO 11 (RUÑOA)
TELEFOS. 2254217 - 2254902 - 2254951
SANTIAGO - CHILE

FOLLETO PARA INFORMACION MEDICA
- 5 -
EXCLUSIVAMENTE NO INCLUIRLO EN
EL ENVASE DE VENTA AL PUBLICO.

CABLES: SILESIA
TELEX: 340260 PBVTR CK

Hay muchas explicaciones posibles para la desaparición de los cálculos.- Sin embargo, considerando los recientes informes sobre estudios básicos y clínicos con CDCA, la semejanza de estructuras o la posibilidad de mutua conversión en el organismo, se sugiere la posibilidad de disolución de los cálculos mediante URSO.-

Yoshino y col. han estudiado la posibilidad de disolución de los cálculos y cambios en la composición de los ácidos biliares en la bilis después de la administración de dosis de ácido ursodesoxicólico a dosis más bien elevadas (0,45-2 g diarios).-

Se administró URSO a 11 pacientes con colesterol colelitiasis durante 4-8 meses.- Los cálculos desaparecieron completamente en un caso, empequeñecimiento de las sombras o disminución en el número de piedras se observó en 4 casos, y en 5 casos los síntomas permanecieron invariables.- Se observó así eficacia en aproximadamente 50% de los casos.- Por otro lado la mejoría de los síntomas subjetivos se observó en 10 de los 11 casos, vale decir una disminución del dolor en el costado derecho y dolor dorsal sin trastornos de la función del hígado.-

De acuerdo al examen de estos 11 casos, se encontró que pequeños cálculos de colesterol con un diámetro de 2-3 mm son fácilmente disueltos aún cuando haya un número elevado de ellos; pero los cálculos calcificados no son tan fácilmente disueltos.-

Los resultados que se desprenden de numerosas investigaciones, ya desde 1972 por Danzinger y col. y publicaciones posteriores, evidencian que la administración por vía oral de Acido Urso-deoxicólico (UDCA) tanto a dosis elevada (1.000 mg/día) como a dosis reducida (250 mg/día) son efectivas para disolver los cálculos biliares en el ser humano, aunque mayor número de cálculos se disuelven con el tratamiento a dosis elevada.-

Esta terapia se acompaña por una mayor proporción de UDCA en la bilis y un descenso más pronunciado en el índice de saturación del colesterol desde 1.5 a 0.7.- Aunque la terapia con baja dosis de UDCA se tradujo en un descenso cuantitativamente

INSTITUTO DE SALUD PUBLICA
Departamento de Control Nacional
Sección Registro de Especialidades Farmacéuticas



LABORATORIOS SILESIA S. A.

AVDA. CHILE-ESPAÑA 325
CASILLA 15199 - CORREO 11 (RUÑOA)
TELEFS. 2254217 - 2254902 - 2254951
SANTIAGO - CHILE

CABLES: SILESIA

TELEX: 840260 PBVTR CK

FEJETO PARA INFORMACION MEDICA
EXCLUSIVAMENTE NO INCLUIRLO EN
EL ENVASE DE VENTA AL PUBLICO.-

similar en el índice de saturación del colesterol de 2.0 y 1.2, el nivel medio de colesterol permaneció por encima del nivel de saturación, lo que probablemente da cuenta de la menor proporción de disolución de cálculos biliares en estos sujetos.-

Sin embargo, a pesar de los favorables efectos de las dosis elevadas de UDCA en la saturación biliar de colesterol, hay sujetos en que esta disolución fracasa. La explicación no está clara, sin embargo ha de enfatizarse que aunque fueron seleccionados pacientes con cálculos radiolucientes según se evidenció por colecistografía oral para tales estudios, no todos los cálculos están compuestos por colesterol, así ocurrió en un caso en que tras cirugía se encontró que los cálculos estaban parcialmente calcificados, cosa que no fué evidente radiográficamente.- Por otra parte se ha informado que hasta un 15% de los cálculos radiolucientes según diagnóstico por Rayos X pueden contener pigmentos y en tal caso, no responderían favorablemente a la terapia con sales biliares (Trotman y col.- Gastroenterology 68:1563-1566, 1975).-

En este contexto, ha de seguirse cierto criterio para seleccionar los sujetos con cálculos biliares para tener en esta forma las mayores probabilidades de una respuesta exitosa:

- a) Cálculos radiolucientes
- b) Cálculos menores de 1,5 cm de diámetro
- c) Cálculos sin presencia demostrable de Calcio
- d) Además, si los cálculos "flotan" existe una probabilidad mayor de que ellos están enriquecidos en colesterol.-

En los estudios que se comparan los efectos de dosis elevadas y bajas de UDCA se procuró siempre que los grupos de sujetos fueran semejantes en lo referente al tamaño de los cálculos, número de ellos y proporción de cálculos "flotantes", por lo que la mayor proporción de éxitos puede atribuirse a la mayor dosis de UDCA.- Esta hipótesis tiene apoyo en la medición de la composición en la bilis de los ácidos biliares, donde UDCA y el ácido Quenodeoxicólico (CDCA) representan el 51% y el 25% del total de los ácidos biliares en las bilis de las personas tratadas con dosis alta, y sólo el 29% y 22% respectivamente en los pacientes

INSTITUTO DE SALUD PUBLICA
Departamento de Control Nacional
Sección Registro de Especialidades Farmacéuticas



LABORATORIOS SILESIA S. A.

AVDA. CHILE-ESPAÑA 325
CASILLA 15199 - CORREO 11 (RUÑO A)
TELEFS. 2254217 - 2254902 - 2254951
SANTIAGO - CHILE

CABLES: SILESIA
TELEX: 340260 PBVTR CK

PARA INFORMACION MEDICA
- 7 -
EXCLUSIVAMENTE NO INQUIRIR EN
EL ENVASE DE VENTA AL PUBLICO.

tratados con dosis bajas.- Finalmente ha de notarse que aunque los cálculos biliares puedan desaparecer, no más del 5% de los cálculos abandonan la vesícula biliar espontáneamente.-

El efecto de UDCA en la producción endógena de bilis también guarda relación con la dosis.- La proporción de ácido cólico y su metabolito bacteriano, ácido deoxicólico, en la bilis, cae de 36% a 16% y de 19% a 10% respectivamente con altas dosis de UDCA, pero virtualmente permaneció sin cambios en la bilis durante el tratamiento con dosis bajas.- Resultados similares se han observado en experiencias de corto y de largo plazo.-

De interés igual es la observación que la concentración e del Acido litocólico (LCA) no sulfatado presenta una declinación durante el tratamiento con UDCA sin una correspondiente elevación del LCA sulfatado que invariablemente acompaña la administración de CDCA.- Aunque no ha sido reportado toxicidad hepática permanente con CDCA en humanos, sí se desarrolla serio daño hepático en conejos, monos rhesus y babuinos cuando se administra CDCA.- Las lesiones del hígado incluyen inflamación periportal, hiperplasia del conducto biliar, y en algunos animales se desarrolla cirrosis.- Estas anormalidades morfológicas han sido asociadas con aumentados niveles biliares de LCA no sulfatado, y el daño hepático ha sido responsabilizado al efecto sobre el hígado del LCA en estos animales ya que ellos no pueden detoxificar este metabolito bacteriano por sulfatación.-

Aunque UDCA es igualmente deshidroxilado en la posición-7 para dar LCA, estudios recientes efectuados por Fedorowski y col. han indicado que el grupo hidroxilo en 7β de UDCA es más resistente a la dehidroxilación bacteriana que el grupo hidroxilo en 7α de CDCA.- Como resultado, LCA es producido más lentamente desde UDCA que desde CDCA.- Consecuentemente, no sólo se encuentra menos LCA en la bilis de sujetos tratados con UDCA, sino que también la toxicidad hepática y elevado nivel biliar de LCA no se desarrolla en monos tratados con altas dosis de UDCA (100 mg/Kg/día), en circunstancias que dosis comparables de CDCA estaban consistentemente asociadas con daño hepático.-

INSTITUTO DE SALUD PUBLICA
Departamento de Control Nacional
Sección Registro de Especialidades Farmacéuticas



LABORATORIOS SILESIA S. A.

AVDA. CHILE-ESPAÑA 325
CASILLA 15199 - CORREO 11 (RUÑO A)
TELEFS. 2254217 - 2254902 - 2254951
SANTIAGO - CHILE

CABLES: SILESIA

TELEX: 340260 PBVTR CK

FOU 80 PARA INFORMACION MEDICA
EXCLUSIVAMENTE NO INQUIRIR EN
EL ENVASE DE VENTA AL PUBLICO.

Otra área en donde UDCA aparece más seguro que CDCA es su efecto en el colon.- Aproximadamente 25% de los sujetos que recibieron 10 mg/Kg/día (750 mg) de CDCA desarrollaron diarrea.- Aunque la reducción de la dosis de CDCA mejoró tal síntoma (menos diarrea) la desaturación de colesterol en la bilis puede ser afectada adversamente con dosis bajas.- Por su parte, el Acido Ursodeoxicólico no provoca diarrea aún a dosis relativamente elevadas de 15 mg/Kg/día (1.125 mg).- Se ha demostrado que UDCA no promueve secreción de agua y sal por la mucosa del colon, en cambio CDCA causa profusa secreción y daño en la mucosa.- Se desprende de ello que el cambio de posición del grupo hidroxilo en la molécula de UDCA produce una gran diferencia en la secreción de agua y sal en el colon. Similarmente, ningún paciente tratado ya sea con alta o baja dosis de UDCA evidenció una elevación en los niveles de transaminasas séricas; en contraste, niveles elevados de transaminasa sérica se encuentran en alrededor del 30% de los sujetos tratados con CDCA.-

El mecanismo de la elevación de transaminasa no es conocido, como tampoco las biopsias hepáticas han demostrado lesiones patológicas con CDCA.- Sin embargo, y debido a la duración del tratamiento de los cálculos biliares (hasta 2 años) y la posibilidad que pueda desarrollarse toxicidad crónica años después del término del tratamiento, existe cierto grado de preocupación respecto de la posibilidad de tal anormalidad hepática.-

El mecanismo de la disolución de los cálculos biliares no ha sido elucidado completamente, aunque tanto CDCA y UDCA disminuyen la secreción de colesterol en la bilis.- En algunos sujetos se ha observado una reducción del orden de 3.5 veces en la actividad de la reductasa Hidroximetilglutaril-coenzima A (HMG Co A), enzima determinante en la tasa de biosíntesis de colesterol cuando se administraron dosis altas de UDCA.- Entonces, UDCA así como CDCA, pueden alcanzar su efecto litolítico por inhibición de la síntesis hepática de colesterol.-

INSTITUTO DE SALUD PUBLICA
Departamento de Control Nacional
Sección Registro de Especialidades Farmacéuticas



LABORATORIOS SILESLIA S. A.

AVDA. CHILE-ESPAÑA 325
CASILLA 15199 - CORREO 11 (ÑUÑO A)
TELEFS. 2254217 - 2254902 - 2254951
SANTIAGO - CHILE

CABLES: SILESLIA

TELEX: 340260 PBVTR CK

EDICIÓN PARA INFORMACIÓN MÉDICA
EXCLUSIVAMENTE NO INCLUIRLO EN
EL ENVASE DE VENTA AL PÚBLICO.

Desde el momento que una elevada actividad de la reductasa hepática HMG Co A se ha encontrado en personas con cálculos biliares y se la asocia con concentraciones biliares aumentadas de colesterol, una síntesis hepática reducida de colesterol puede disminuir la secreción hepática de colesterol.- Se ha demostrado recientemente que durante el tratamiento con UDCA la secreción biliar de colesterol fué entre 11% a 40% más baja que la de aquella con comparables dosis de CDCA.- Se puede concluir que UDCA es más potente en reducir la secreción biliar de colesterol que CDCA.-

Se puede resumir de los numerosos trabajos que se han hecho en este contexto, que dosis altas de UDCA (15mg/Kg/día) son más efectivas en disolver los cálculos biliares en el ser humano que a dosis bajas (3.4 mg/Kg/día).- En ningún grupo estudiado se han observado efectos colaterales durante la terapia hasta por 12 meses.- La dosis elevada de UDCA fué acompañada por un descenso del 46% del índice litogénico, y en algunos casos un descenso de la reductasa HMG Co A del orden de 3 veces, lo que sería indicador que UDCA disuelve los cálculos biliares por inhibición de la síntesis de colesterol hepático.-

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA
Departamento de Control Nacional
Sección Registro de Especialidades Farmacéuticas



LABORATORIOS SILESIA S. A.

AVDA. CHILE-ESPARA 325
CASILLA 15199 - CORREO 11 (RUROA)
TELEFS. 2254217 - 2254902 - 2254951
SANTIAGO - CHILE

CABLES: SILESIA
TELEX: 340260 PBVTR CK

- 10 -

FOLLETO PARA INFORMACION MEDICA
EXCLUSIVAMENTE NO INCLUIDO EN
EL ENVASE DE VENTA AL PUBLICO.-

Toxicidad aguda.-

La toxicidad aguda se observa en el siguiente cuadro.
Hallazgos histopatológicos definidos debidos a la droga no se han encontrado en exámenes ordinarios o autopsia.-

Vía de administración animales		Oral	Sub cutánea	Intra peritoneal	Intra venosa
Ratas	Machos	Sobre 5 g/Kg	Sobre 2 g/Kg	1.080 mg/Kg	310 mg/Kg
	Hembras			890 mg/Kg	320 mg/Kg
Lauchas	Machos	Sobre 10 g/Kg	5.800mg/Kg	1.200 mg/kg	285 mg/Kg
	Hembras		6.200mg/Kg	1.250 mg/Kg	240 mg/Kg

INSTITUTO DE SALUD PUBLICA
Departamento de Control Nacional
Sección Registro de Especialidades Farmacéuticas



LABORATORIOS SILESIA S. A.

AVDA. CHILE-ESPARA 325
CASILLA 15199 - CORREO 11 (ÑUÑO A)
TELEFS. 2254217 - 2254902 - 2254951
SANTIAGO - CHILE

CABLES: SILESIA
TELEX: 340260 PBVTR CK

- 11 -

Toxicidad crónica.-

La toxicidad se estudió en la administración oral de ácido ursodesoxicólico a ratas, en la dosis de 0.5-2.0 g/Kg durante 6 meses.- A dosis de 0.5 g/kg no se observaron efectos nocivos y se la considera entonces como dosis segura.- La dosis de 2.0 g/Kg parece ser la dosis máxima tolerada.- En algunos casos, a dosis mayores que 1 g/Kg, se observó toxicidad sobre los canalículos biliares.-

FOLLETO PARA INFORMACION MEDICA
EXCLUSIVAMENTE NO INCLUIRLO EN
EL ENVASE DE VENTA AL PUBLICO.-

Teratología.-

Se administró Acido ursodesoxicólico a ratas en dosis de 300-4.000 mg/Kg oralmente; 30-200 mg/Kg intraperitonealmente; a lauchas en dosis de 300-1.500 mg/Kg oralmente, y 30-200 mg/Kg intraperitonealmente, durante 5 días.-

Como resultado, el peso corporal de las madres y el promedio de peso de los fetos se vió afectado por las dosis mayores, pero no se observaron efectos teratológicos.-

Destino en el organismo.-

INSTITUTO DE SALUD PUBLICA
Departamento de Control Nacional
Sección Registro de Especialidades Farmacéuticas

Absorción.-

URSO se absorbe rápida y en forma casi completa.-

Al administrar Acido ursodesoxicólico ¹⁴C por vía oral a ratas con fístula biliar, se encontró que a las dosis de 5, 50 y 500 mg/Kg se excretaban a la bilis respectivamente el 78%, 87% y 85% a las 24 horas; y el 94.5%, 92% y 90% a las 48 horas.-



LABORATORIOS SILESIA S. A.

AVDA. CHILE-ESPARA 325
CASILLA 15199 - CORREO 11 (RUÑOA)
TELEFS. 2254217 - 2254902 - 2254951
SANTIAGO - CHILE

CABLES: SILESIA
TELEX: 340260 PBVTR CK

- 12 -

Excreción.-

URSO es excretado en las heces.-

La excreción de URSO a los tres días de su administración es de 55,12%.-

FOLLETO PARA INFORMACIÓN MEDICA
EXCLUSIVAMENTE NO INCLUIRLO EN
EL ENVASE DE VENTA AL PÚBLICO.-

Indicaciones y Uso Clínico.-

- Hepatitis aguda y crónica (hepatitis sérica, hepatitis hepídérmica).- Hepatocirrosis, insuficiencia hepática, ictericia con inflamación del hígado, hígado graso, hepatoprotector post-operatorio.-
- Enfermedades del conducto y vesícula biliar (colelitiasis, colecistitis y colangitis), insuficiencia biliar.-
- Bradipepsia, anorexia, deficiencia en la absorción de Vitamina B₂.-
- Diabetes e hipercolesterolemia.-
- Eczema y dermatitis debidas a hipofunción hepática.-
- Diversas intoxicaciones hepáticas, toxicosis gestacional, intoxicación por drogas, autointoxicación y nefrosis.-
- ~~ENTOLITICO~~

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA
Departamento de Control Nacional
Sección Registro de Especialidades Farmacológicas



LABORATORIOS SILESIA S. A.

AVDA. CHILE-ESPAÑA 325
CASILLA 15199 - CORREO 11 (RUÑO)A)
TELEFS. 2254217 - 2254902 - 2254951
SANTIAGO - CHILE

CABLES: SILESLIA
TELEX: 340260 PBVTR CK

- 13 -

Contraindicaciones y advertencias.-

No ha de administrarse -pese a las pruebas que evidencian su inocuidad- a mujeres embarazadas, y a pacientes con afecciones hepáticas activas o que presentan cuadros de pancreatitis, y/o úlcera péptica activa.-

FOLLETO PARA INFORMACION MEDICA
EXCLUSIVAMENTE NO INCLUIRLO EN
EL ENVASE DE VENTA AL PUBLICO.-

Interacciones.-

No ha de administrarse concomitantemente, a hormonas sexuales (orales o parenterales), contraceptivos esteroideos, drogas antihiperlipidémicas y barbitúricos.-

INSTITUTO D: SALUD PUBLICA
Departamento de Control Medicinal
Sección Registro de Especialidades Farmacológicas

Precauciones en el uso.-

Estas se desprenden de los dos títulos anteriores:

No administrar a: mujeres embarazadas
pacientes con afecciones hepáticas,
pancreatitis y/o úlcera péptica.-

No administrar
concomitantemente con: Hormonas sexuales, contraceptivos
esteroideos, drogas antihiperlipidémicas
y barbitúricos.-



LABORATORIOS SILESIA S. A.

AVDA. CHILE-ESPAÑA 325
CASILLA 15199 - CORREO 11 (RUÑOA)
TELEFS. 2254217 - 2254902 - 2254951
SANTIAGO - CHILE

CABLES: SILESIA
TELEX: 340260 PBVTR CK

- 14 -

Reacciones adversas.-

No se describen.-

En algunos especímenes de Acido ursodeoxicólico impurificado con mayor contenido de ácido quenodeoxicólico (que no es el caso de nuestro producto, original de la casa Tokyo Tanabe Co., Tokyo, Japón) puede presentarse diarreas.-

Podría darse el caso de tales diarreas en individuos de particular sensibilidad e idiosincracia.-

En todo caso, tales manifestaciones desaparecen al disminuir la dosis o discontinuar el tratamiento.-

FOLLETO PARA INFORMACION MEDICA
EXCLUSIVAMENTE NO INCLUIRLO EN
EL ENVASE DE VENTA AL PUBLICO.-

INSTITUTO DE SALUD PUBLICA
Departamento de Control Nacional
Sección Registro de Especialidades Farmacéuticas

Síntomas y tratamiento de dosis excesiva.-

No se describen.-

La dosis tóxica determinada en animales de experimentación, como máxima tolerada es de 2.0 g/Kg, que es más de 100 veces la dosis como Litolítico para el ser humano.- Consecuentemente, no ha de esperarse razonablemente, que ni aún a la ingestión de un envase completo (5 g de Acido Ursodeoxicólico) se presentarán manifestaciones tóxicas.-

Como medida conservadora, en cualquier caso, ha de efectuarse lavado gástrico y reposo.-



LABORATORIOS SILESIA S. A.

AVDA. CHILE-ESPAÑA 325
CASILLA 15199 - CORREO 11 (RUROA)
TELEFS. 2254217 - 2254902 - 2254951
SANTIAGO - CHILE

CABLES: SILESIA
TELEX: 340260 PBVTR CK

- 15 -

FOLLETO PARA INFORMACIÓN MÉDICA
EXCLUSIVAMENTE NO INCLUIRLO EN
EL ENVASE DE VENTA AL PÚBLICO.-

Vía de administración y Posología.-

Vía Oral.-

En pacientes seleccionados para el tratamiento litolítico que cumplan con las condiciones que se enumeran a continuación, la dosis que se ha demostrado efectiva fluctúa entre 10 y 15 mg/Kg/día, vale decir, entre 650 mg y 1.000 mg por día en tres dosis.-

La solución de los pacientes se hace según el siguiente criterio:

- Presencia de cálculos radiolucientes
- Cálculos menores de 1.5 cm de diámetro
- Cálculos sin presencia demostrable de calcio
- Además, si los cálculos "flotan" existe una mayor probabilidad que ellos estén enriquecidos en colesterol
- Número de cálculos que no excedan de 10

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA
Departamento de Control Nacional
Sección Registro de Especialidades Farmacéuticas

Presentación.-

Comprimidos ranurados conteniendo 250 mg de Ácido Ursodeoxi
cólico.-

Envases blister de 20, 30, ~~40~~ y 50 comprimidos

Envases clínicos de 100-500 y 1.000 comprimidos



LABORATORIOS SILESIA S. A.

AVDA. CHILE-ESPAÑA 325
CASILLA 15199 - CORREO 11 (RUÑO A)
TELEFS. 2254217 - 2254902 - 2254951
SANTIAGO - CHILE

CABLES: SILESIA
TELEX: 340260 PBVTR CK

- 16 -

PREPARADO PARA INFORMACIÓN MÉDICA
EXCLUSIVAMENTE. NO INCLUIRLO EN
EL ENVASE DE VENTA AL PÚBLICO.

Bibliografía.-

- 1.- URSO ^(R).- Tokyo Tanabe Co. Ltd.- Tokyo, Japan
- 2.- Carey, Martin C.- "Acidos Ursodesoxicólico y Quenodesoxicólico" - The New England Journal of Medicine-Dic. 11, 1975.-
- 3.- Shoichi Nakawa, Isao Makino - "Dissolution of Cholesterol Gallstones by Ursodeoxycholic Acid" -The Lancet, August 20, 1977.-
- 4.- Maton P.N., Murphy G.M., Dowling R.H. -"Ursodeoxycholic acid Treatment of Gallstones" -The Lancet, December 24-31, 1977.-
- 5.- Capron J.P., Dupas J.L., Capron-Chivrac D., Aubin J.P., and Delamarre J. - "Unconjugated Hyperbilirubinaemia During Treatment with Chenodeoxycholic Acid" - Gastroenterology, 77:121-122, 1979.-
- 6.- Tokyo Cooperative Gallstone Study Group -"Efficacy and Indications of Ursodeoxycholic Acid Treatment for Dissolving Gallstones" -Gastroenterology, 78: 542-548, 1980.-
- 7.- Salen G., Colalillo A., Verga D., Bagan E., Tint G.S., and Shefer S.- "Effect of High and Low Doses of Ursodeoxycholic Acid on Gallstones Dissolution in Humans" -Gastroenterology, 78:1412-1418.1980.-
- 8.- Tint G.S., Salen G., Colalillo A., Graber D., Verga D., Speck j., and Shefer S.- "Ursodeoxycholic acid: A Safe and Effective Agent for Dissolving Cholesterol Gallstones", Annals of Internal Medicine, 97:351-356, 1982.-

RBO/scg.-

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA
Departamento de Control Nacional
Sección Registro de Especialidades Farmacéuticas