

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Fibreka Polvo Oral

Plantago ovata Forssk, *Extracto de Rhamnus frangula* L.,

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada sobre contiene:

Extracto seco de corteza de *Rhamnus frangula* L. (Frágula) 15,75% glucofrangulinas (que corresponde a 6 mg/sobre expresados como glucofrangulinas A) solvente de extracción etanol 60%

V/V.....38 mg

Polvo de cutículas de semillas de *Plantago ovata* (*Plantago*)..... 2.500 mg

Descripción general

Sobres de *Plantago ovata* Forsk, Extracto de *Rhamnus frangula* L

Composición cualitativa y cuantitativa

Cada sobre contiene:

Extracto seco de corteza de *Rhamnus frangula* L. (Frágula) 15,75% glucofrangulinas (que corresponde a 6 mg/sobre expresados como glucofrangulinas A) solvente de extracción etanol 60%

V/V.....38 mg

Polvo de cutículas de semillas de *Plantago ovata* (*Plantago*)..... 2.500 mg

Excipiente(s) con efecto conocido

Aspartamo (E-951)

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo oral.

Polvo de color blanquecino y aroma de naranja, para administración por vía oral, una vez disperso en agua.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Adultos, adolescentes y niños mayores de 12 años.

Medicamento de plantas que se utiliza para el tratamiento del estreñimiento ocasional.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Población pediátrica

FIBREKA está contraindicado en niños menores de 12 años.

Adultos y niños mayores de 12 años:

Se recomienda tomar de 1 a 3 sobres al día.

Se debe tomar la menor dosis suficiente para producir el efecto deseado. En general será suficiente tomar el medicamento dos o tres días en la semana de tratamiento.

Cada sobre de 4,017 g contiene aproximadamente 6 mg de heterósidos hidroxiantracénicos (glucofrangulinas A). La dosis máxima diaria recomendada de derivados hidroxiantracénicos es de 30 mg. El efecto laxante se produce unas 6-12 horas después de la administración oral. El tratamiento será de corta duración (máximo de 6 días).

Si los síntomas persisten, después de 4 días de tratamiento, debe consultarse al médico o farmacéutico.

Forma de administración

Vaciar el contenido de un sobre en un vaso y llenarlo aproximadamente con 200 ml de agua fría o zumo. Agitar con una cucharilla y tomar inmediatamente.

Durante el tratamiento se debe asegurar que se toman de 1 a 2 litros diarios de agua.

Los sobres deben tomarse justo antes o durante las comidas. Si se toma media hora antes de las comidas puede disminuir el apetito.

Durante la preparación del medicamento para su administración, hay que procurar evitar la inhalación de los polvos para minimizar el riesgo de sensibilización al principio activo.

Precauciones que deben tenerse antes de manipular o administrar este medicamento

En aquellas personas que tengan un contacto ocupacional con los polvos de las semillas de *Plantago ovata* (p.ej. personal sanitario, cuidadores) se puede producir sensibilización alérgica asociada a la inhalación, siendo esto más frecuente en personas atópicas. Esta sensibilización puede provocar reacciones de hipersensibilidad que pueden ser graves (ver 4.8 Reacciones adversas). Se recomienda valorar clínicamente en estas personas la posible sensibilización y si es necesario, realizar pruebas diagnósticas específicas.

4.3 Contraindicaciones

FIBREKA polvo para suspensión está contraindicado en las siguientes situaciones:

- Hipersensibilidad a los principios activos o a algunos de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Obstrucción intestinal y estenosis, atonía intestinal, apendicitis, colopatías orgánicas inflamatorias (rectocolitis ulcerosa, enfermedad de Crohn), síndromes dolorosos abdominales de causa indeterminada, trastornos metabólicos hídricos y electrolíticos.
- Nefritis
- Hepatitis
- Hipertiroidismo
- Niños menores de 12 años

El *Plantago* no se debe utilizar en pacientes con cambios súbitos en el hábito intestinal que persistan más de 2 semanas, sangrado rectal no diagnosticado e imposibilidad para defecar después del uso de un laxante.

Tampoco deben utilizar *Plantago* aquellos pacientes que padezcan patología del esófago y del cardias, megacolon, o diabetes mellitus difícil de controlar. Los pacientes con dificultad para tragar o con algún problema en la garganta no deben tomar este medicamento.

En personas que tengan recomendado reducir la ingesta de líquido (como en el caso de enfermedades cardíacas severas o renales).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

FIBREKA polvo oral no debe administrarse si existe cualquier síntoma abdominal, agudo o persistente, no diagnosticado. Los laxantes no deben utilizarse a diario durante un período superior a 6-8 días. El abuso puede provocar diarrea, con la consiguiente pérdida de líquido y electrolitos (principalmente hipopotasemia). El abuso a largo plazo también puede agravar el estreñimiento. El empleo crónico puede provocar la pigmentación del colon (pseudomelanosis), que es inocua y desaparecerá al retirar el tratamiento.

Por contener extracto de frágula, los pacientes que estén tomando glucósidos cardiotónicos, medicamentos antiarrítmicos, medicamentos que induzcan prolongación del intervalo QT, diuréticos, adrenocorticoides o rizoma de regaliz deben consultar con el médico antes de tomar este medicamento.

Como todos los laxantes, los pacientes con obstrucción fecal y desórdenes gastrointestinales no diagnosticados, agudos o persistentes, como por ejemplo dolor abdominal, náuseas y vómitos, no deben tomar este medicamento, ya que estos síntomas pueden ser signos de una obstrucción intestinal potencial o presente (íleo).

Si los laxantes son necesarios a diario, se debe estudiar la causa del estreñimiento. Se debe evitar el tratamiento prolongado con laxantes del tipo estimulante podría derivar en una función intestinal disminuida y una situación de dependencia del uso regular de laxantes.

Este tipo de laxantes sólo deben utilizarse en caso de que no se consiga el efecto laxante con una dieta rica en fibras vegetales y líquido o tras la administración de laxantes formadores de masa. Los pacientes con trastornos renales deben vigilar un posible desequilibrio electrolítico.

Uso en ancianos

Los pacientes geriátricos pueden ser más sensibles a los efectos de este medicamento.

Pueden requerirse menores dosis de las recomendadas normalmente. Deberá realizarse un especial control clínico en ancianos, ya que la utilización repetida de laxantes estimulantes del peristaltismo puede exacerbar estados de debilidad, hipotensión y descoordinación psicomotriz. Cuando se administran preparados de frágula a pacientes incontinentes, se debe tener mayor cuidado en el cambio de pañales para evitar el contacto prolongado con las heces.

Advertencias de administración

Este medicamento debe tomarse con la cantidad suficiente de líquido, al menos 30 ml por cada grano de Plantago. La ingestión de este producto sin la adecuada cantidad de líquido puede originar un bloqueo en la garganta o el esófago. Si no se consume la cantidad adecuada de líquidos, el estreñimiento puede persistir. Se aconseja tomar con 1 ó 2 litros de agua al día.

Si sufre dolor de pecho, vomita o dificultades al tragar o respirar, acuda inmediatamente a su médico.

Advertencias sobre reacciones de hipersensibilidad

En aquellas personas que tengan un contacto ocupacional continuo con los polvos de las semillas de Plantago ovata (p.ej. personal sanitario, cuidadores) se puede producir sensibilización alérgica asociada a la inhalación, siendo esto más frecuente en personas atópicas. Esta sensibilización puede provocar reacciones de hipersensibilidad que pueden ser graves (ver 4.8 Reacciones adversas). Se recomienda valorar clínicamente en estas personas la posible sensibilización y si es necesario, realizar pruebas diagnósticas específicas.

En el caso de producirse reacciones de hipersensibilidad derivadas de la sensibilización, se debe interrumpir de inmediato la exposición al producto y evitar la reexposición (ver 4.3 Contraindicaciones). Advertencia sobre excipientes: Este medicamento puede ser perjudicial para personas con fenilcetonuria porque contiene aspartamo que es una fuente de fenilalanina.

Población pediátrica

El uso de este laxante en niños menores de 12 años está contraindicado. Antes del empleo de laxantes en niños, debe diagnosticarse la causa del estreñimiento y descartarse la existencia de otra enfermedad (por ejemplo apendicitis) y solo se emplearán laxantes bajo criterio médico.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

En general los laxantes modifican el tránsito intestinal, por lo que el uso concomitante de otros fármacos orales podría resultar en una absorción disminuida de éstos.

El uso simultáneo de medicamentos inductores de hipopotasemia tales como diuréticos, rizoma de regaliz, adrenocorticoides, puede producir desequilibrio electrolítico.

La hipopotasemia (resultante del abuso de laxantes a largo plazo) potencia la acción de los glucósidos cardiotónicos e interacciona con los fármacos antiarrítmicos (p.ej., quinidina) y de medicamentos que prolongan el intervalo QT. El empleo concomitante con otros fármacos inductores de hipopotasemia (p.ej., diuréticos tiazídicos, adrenocorticoesteroides y raíz de regaliz) puede favorecer el desequilibrio electrolítico.

La absorción de otros fármacos administrados conjuntamente, como minerales, vitaminas (B12), glucósidos cardiotónicos, derivados cumarínicos, carbamazepina y litio, puede verse retrasada. Por ello, el producto no se deberá administrar de 30 minutos a 1 hora antes o después de la ingesta de otros medicamentos.

El uso concomitante de Plantago con hormonas tiroideas requiere supervisión médica ya que puede ser necesario un ajuste de la dosis de estas hormonas.

Para disminuir el riesgo de obstrucción gastrointestinal (íleo), la administración conjunta de Plantago y fármacos que inhiben los movimientos peristálticos (p.e., opioides, loperamida) se realizará sólo bajo supervisión médica.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No existe evidencia clínica o notificaciones de actividad teratogénica, fototóxica o dañoembiofetal durante el embarazo a las dosis recomendadas. Sin embargo, debido al riesgo de genotoxicidad que tienen algunas antraquinonas, p.e. eodina y aloe emodina, no se recomienda el uso de este medicamento durante el embarazo. Existen datos experimentales sobre el riesgo de genotoxicidad producido por algunos antranoides. Aunque no existe evidencia de que produzcan efectos nocivos sobre el feto. Como medida de precaución se recomienda no tomar esta especialidad durante el primer trimestre del embarazo.

Lactancia

Pequeñas cantidades de metabolitos activos (reína) se excretan por la leche materna y aunque no se tienen datos de los posibles efectos laxantes que éstos puedan tener en los lactantes, se desaconseja su utilización en esta población.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han descrito.

4.8 Reacciones adversas

Las reacciones adversas son en general leves y transitorias, apareciendo sobre todo al inicio del tratamiento.

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Trastornos del sistema inmunológico

Muy raras (<1/10.000): Hipersensibilidad

Trastornos gastrointestinales

Muy raras (<1/10.000):

Flatulencia, distensión abdominal, obstrucción intestinal o esofágica (principalmente si se ingiere con poco líquido).

Deposiciones mucosas.

Alteraciones del equilibrio electrolítico

Muy raras (<1/10.000):

Generalmente aparecen con el uso prolongado del medicamento y son: deshidratación, albuminuria y hematuria. Además, es posible que se produzca una pigmentación de la mucosa intestinal (pseudomelanosis).

Trastornos renales y urinarios

Muy raras (<1/10.000):

Coloración rojiza de la orina, debido a los metabolitos. Carece de relevancia clínica. Generalmente, estos efectos desaparecen al disminuir la dosis o suspender el tratamiento.

La exposición a los alérgenos de Ispaghula Husk es posible por vía oral o por contacto.

La cutícula de las semillas contiene potentes alérgenos. La exposición a estos alérgenos puede producirse tras la administración oral, tras el contacto con la piel o por inhalación.

Como consecuencia de este potencial alergénico, los pacientes expuestos al producto pueden desarrollar reacciones de hipersensibilidad como rinitis, conjuntivitis, broncoespasmo y en algunos casos, anafilaxia. También se han notificado síntomas cutáneos como exantema y/o prurito. Se debe prestar particular atención a aquellas personas que manipulen rutinariamente las formulaciones en polvo (ver 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo).

En caso de observarse la aparición de reacciones adversas, debe suspenderse el tratamiento y comunicarse a los sistemas de farmacovigilancia.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las 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 del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano. Website: <https://www.notificaram.es>

4.9 Sobredosis

En caso de sobredosificación accidental, se puede producir dolor abdominal, espasmos y diarrea grave con pérdidas de agua y electrolitos que deben ser restablecidos. El tratamiento es sintomático, basándose en reposición de fluidos y electrolitos especialmente de potasio, y monitorización.

La diarrea puede causar una pérdida importante de potasio que puede resultar en alteraciones cardíacas y debilidad muscular, calambres, especialmente con la toma simultánea de glucósidos cardiotónicos, diuréticos, adrenocorticosteroides, o regaliz. Estos síntomas pueden ser más acusados en ancianos.

La ingestión crónica de medicamentos con compuestos antranoides puede ocasionar hepatitis tóxica.

En los casos más graves de disminución de potasio se puede producir nefritis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapéutico: Laxantes. Código ATC: A06AX."Otros laxantes".

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Este medicamento es una combinación de laxantes un laxante estimulante que como tal actúa por aumento de la motilidad intestinal y modificando los intercambios hidroelectrolíticos intestinales y un laxante formador de masas.

Los derivados 1,8- dihidroxiantracénicos producen un efecto laxante, hasta una dosis diaria recomendada de 30 mg.

Las glucofrangulinas y frangulina son Beta-O-glucósidos (respectivamente O-diglicósidos y O-monoglucósidos), que acceden inalterados hasta el colon donde son hidrolizados por la flora bacteriana. Las antraquinonas liberadas se reducen y constituyen las formas activas (emodin-9- antrona).

Mecanismo de acción

Se proponen dos mecanismos de acción diferentes.

- Una acción sobre la motilidad intestinal por aumento de los movimientos pendulares de segmentación y del peristaltismo, resultando una aceleración del tránsito. Los derivados antracénicos son responsables de la liberación de varios mediadores como la serotonina y la histamina. La serotonina es el neurotransmisor que estimula las interneuronas reguladoras de los movimientos intestinales. El aumento de su tasa, provoca una elevación de la frecuencia y eficacia de las contracciones intestinales. La histamina actúa directamente sobre los movimientos musculares, mediante dos mecanismos: regula la liberación de las prostaglandinas E₂, que al igual que la serotonina aumentan la actividad de los músculos intestinales. Además la presencia de histamina provoca una vasodilatación local rápida y un aumento de la permeabilidad capilar con hinchamiento de la mucosa, "efecto irritante".
- Por otro lado, la acción directa de los derivados antracénicos bloquea el funcionamiento normal de la bomba Na⁺/K⁺ ATPasa provocando una inhibición de la resorción del agua, del sodio y del cloro y un aumento de la secreción de potasio a nivel de la mucosa intestinal. El agua permanece en la luz intestinal aumentando la hidratación y volumen de las deposiciones, factor que favorece la eliminación.

Las cutículas de *Plantago ovata* son particularmente ricas en fibra alimentaria y mucílagos. Contienen un 20-30% de mucílagos, que se localizan en los epispermas de la planta. Absorben agua en una cantidad de hasta 10 veces su peso, fermentan parcialmente y actúan por hidratación en el intestino, donde actúan modificando la motilidad y el tránsito intestinal. Este efecto se debe a que producen una estimulación mecánica de la pared como resultado del aumento de la cantidad de agua del bolo intestinal y de la menor viscosidad del contenido luminal, o por el contacto con las partículas de fibra.

Administradas con suficiente cantidad de líquido, de al menos, 30 ml por g de producto, las semillas de *Plantago ovata* aumentan el volumen del contenido intestinal debido a su efecto formador de masa, lo que desencadena el estímulo de la defecación. El efecto laxante se ve favorecido por el hecho de que el mucílago forma una fina película de acción lubricante, lo que permitirá una fácil eliminación de las heces sin efectos irritativos.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Los heterósidos antracénicos llegan sin ser absorbidos al intestino grueso, hasta el colon donde son hidrolizados por los enzimas β -glucosidasas de la flora intestinal. Las antraquinonas liberadas se reducen y constituyen en metabolitos activos (principalmente emodin-9-antrona). Las agliconas antraquinónicas son absorbidas y se eliminan principalmente como derivados glucurónidos y sulfatos.

El tiempo que tarda en producirse el efecto laxante de 6-12 horas, se debe al tiempo necesario para la llegada al colon del medicamento y su transformación en metabolitos activos.

Es conocido el paso de metabolitos activos, tales como reína, a la leche materna.

Estudios experimentales en animales han mostrado que el paso de reína a través de la placenta es reducido.

Las cutículas de semillas de *Plantago ovata* se hidratan y se hinchan, formándose un mucílago. Menos del 10% de este mucílago se hidroliza en el estómago, dando lugar a la formación de arabinosa libre, que se absorbe en un 85-93% en el intestino. La fibra dietética es parcialmente fermentada en el colon por la acción de las bacterias intestinales; ello da lugar a la formación de dióxido de carbono, hidrógeno, metano, agua y ácidos grasos de cadena corta, que se absorben en el intestino y son transportados hacia la circulación hepática. En humanos, las semillas de *Plantago ovata* llegan al intestino grueso en una forma altamente polimerizada, produciendo unas heces con una elevada concentración de ácidos grasos de cadena corta.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

No se han realizado estudios de toxicidad a dosis individual, repetida, en la reproducción ni de carcinogénesis con el medicamento.

Rhamnus frangula

No hay estudios de toxicidad a dosis única, a dosis repetida, sobre la reproducción o de carcinogenicidad. No se han observado mutaciones genéticas en ensayos realizados sobre células de mamíferos. Los ensayos de mutagenicidad in vivo para aloe-emodina fueron negativos. Los ensayos carcinogénicos no han mostrado relación entre el uso de laxantes antraquinónicos y el cáncercolorrectal.

Algunos estudios experimentales realizados in vitro con emodina, aloe-emodina, crisofanol y fisción han resultado indicativos de riesgo de genotoxicidad, en el test de Ames se mostraron débilmente mutagénicos. En el estudio de mutación V79-HGPRT y en el ensayo de fragmentación y reparación de ADN (Unscheduled DNA synthesis, UDS) no se observaron efectos mutágenos para crisofanol y fisción, sin embargo, la emodina se mostró altamente mutagénica.

En el ensayo UDS la emodina demostró ser inductor de cadena en la reparación de ADN en hepatocitos primarios. La sustancia aloe-emodina mostró un aumento significativo de NG (net grains) frente a nucleus, en el ensayo UDS (net grains/nucleus).

También se ha estudiado la actividad modificadora de la emodina en fibroblastos de ratón C3H/M2 in vitro. Otros estudios de fragmentación y reparación de ADN en hepatocitos de rata y test de Ames, realizados con emodina, frangulina, un extracto alcohólico de frangula y un preparado comercial de corteza de frangula, mostraron un aumento del índice de mutagenicidad en forma dosis- dependiente, así como de inducción de la reparación de ADN.

Sin embargo, estudios en hepatocitos de rata in vivo (ensayo de aberración cromosómica, mouse spot test, in vivo/in vitro UDS) realizados con otras sustancias antraquinónicas (sen) no mostraron evidencia de alteración genética.

En estudios in vivo (ensayo de micronucleos en células de médula ósea de ratones NMRI; ensayo de aberración cromosómica en células de médula ósea de ratas Wistar; mouse spot test [DBA/2J x NMRI]) con aloe-emodina no se encontraron signos de actividad mutagénica.

Estudios con emodina de dos años de duración en ratas y ratones machos y hembras, no mostraron evidencia de carcinogenicidad en el caso de ratas macho y ratones hembra y evidencia discutible en el caso de ratones macho y ratas hembra.

La exposición en ratas en la dieta, durante 56 días a grandes dosis de heterosidos antraquinónicos de cáscara no provocó la aparición de focos aberrantes ocultos (Aberrant crypt foci, ACF) o incremento de éstos de los inducidos por 1,2 dimetilhidrazina (DMH). Sin embargo, en ratas tratadas con DMH y altas dosis de heterosidos antraquinónicos la media en número de códigos aberrantes por foco, considerada un marcador de predicción de tumores, fue superior a la de las ratas tratadas con DMH sólo.

En ratas tratadas con 140 y 420 mg/kg de cáscara (sóla o en combinación) y Azoximetano (AOM) durante 13 semanas, no se observó desarrollo de ACF, ni tumores y no se modificó el número de focos y tumores inducidos por azoximetano sólo.

Se ha estudiado si el uso de laxantes es un factor de riesgo de cancer colorrectal, pero los resultados con respecto a los laxantes de tipo antraquinónico son controvertidos. Se considera que el estreñimiento en sí mismo puede ser un factor de riesgo y fundamentalmente los hábitos en la alimentación. Estos aspectos han de ser estudiados más profundamente para poder determinar si hay riesgo de carcinogenicidad.

Plantago ovata

En ratas y en ratones, las DL50 de las cutículas de semillas de Plantago ovata administradas por sonda en suspensión acuosa fueron superiores a las dosis más altas ensayadas, equivalentes a 3,360 g/kg en la rata y 2,940 g/kg en el ratón.

La toxicidad del Plantago ovata se ha investigado en la rata tras una administración repetida durante 28 días (3 estudios) y 13 semanas (1 estudio) y los animales recibieron una dieta suplementada con 3,876 a 11,809 g/kg/día de Plantago ovata. Los hallazgos más relevantes fueron una reducción de los valores séricos de

colesterol, proteínas (albúmina, globulina, proteínas totales) y minerales (calcio, potasio), un aumento de la actividad de las transaminasas y una menor capacidad de unión del hierro. No se observó proteinuria, en los animales ni patología gastrointestinal, ni ninguna anomalía hepática o renal relacionada con el tratamiento. Las investigaciones no han revelado evidencias de toxicidad reproductiva en ratas y conejos tras la administración de *Plantago ovata*.

No se dispone de estudios de genotoxicidad y carcinogenicidad.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Inulina
Ácido cítrico
Aspartamo (E-951)
Betacaroteno Aerosil
Celulosa microcristalina
Aroma de naranja

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

2 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en el embalaje original.
No conservar a temperatura superior a 30°C.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Caja de cartón conteniendo 16 sobres monodosis (papel/aluminio/polietileno) con 4 g de polvo cada uno.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

GEISER PHARMA, S.L.
Camino Labiano 45B- 31192 Mutilva Alta. Navarra
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Mayo 2016

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Mayo 2016