

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

FAVE DE FUCA comprimidos recubiertos

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido de 673,00 mg, contiene:

Extracto seco de corteza de *Rhamnus frangula* L(frangula). al 6% de glucofrangulinas (que corresponde a 13 mg de heterósidos antracénicos expresados como glucofrangulina A), solvente de extracción etanol 60% V/V.....

222 mg

Extracto seco de corteza de *Rhamnus purshianus* D.C.(cáscara sagrada) al 9% de heterósidos hidroxiantracénicos (que corresponde a 15 mg de heterósidos hidroxiantracénicos expresados como cascarósidos A), solvente de extracción etanol 60% V/V.....

Extracto acuoso seco del tallo de *Fucus vesiculosus* L. (que contiene entre 12,6 microgramos y 37,8 microgramos de yodo).....

Excipientes:

Glucosa..... 1,51 mg

Sacarosa..... 12,62 mg

Lactosa..... 107,92 mg

Solución alcalina de parahidroxibenzoato de etilo, metilo y propilo..... 0,25 mg

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos recubiertos.

Comprimidos recubiertos ovoides de color marrón oscuro.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Tratamiento del estreñimiento ocasional.

4.2 Posología y forma de administración

Vía oral.

La dosis máxima de heterósidos hidroxiantracénicos por día, es de 30 mg.

Un comprimido contiene 13,32 mg de heterósidos hidroxiantracénicos expresados como glucofrangulina A y a 15,3 mg de heterósidos hidroxiantracénicos expresados como cascarósidos A.

Adultos, adolescentes mayores de 12 años y ancianos

Se administrará un comprimido después de la cena con un poco de agua, 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.

En el caso de pacientes ancianos, puede ser necesaria una dosis menor debido a la mayor sensibilidad de estos pacientes a los efectos del medicamento (ver sección 4.4).

FAVE DE FUCA no está recomendado para uso en niños menores de 12 años de edad. (ver sección 4.3 y 4.4).

4.3 Contraindicaciones

Este medicamento está contraindicado en las situaciones siguientes:

- Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes del medicamento.
- 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.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Por contener extracto de frangula y de cáscara sagrada, los pacientes que estén tomando glucósidos cardiacos, 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 de forma concomitante (ver sección 4.5).

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 a menos que lo aconseje un médico, 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, un tratamiento prolongado con laxantes del tipo estimulante podría derivar en una función intestinal disminuida y una situación de dependencia del uso regular de laxantes.

Los laxantes de tipo estimulante 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 niños

El uso de este laxante en niños menores de 12 años está contraindicado (ver sección 4.3). 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.

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 frangula a pacientes incontinentes, se debe tener mayor cuidado en el cambio de pañales para evitar el contacto con las heces.

Advertencias sobre excipientes

Este medicamento contiene glucosa. Los pacientes con malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Este medicamento contiene sacarosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa, malabsorción de glucosa o galactosa, o insuficiencia de sacarasa-isomaltasa, no deben tomar este medicamento.

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Por contener parahidroxibenzoato de etilo, metilo y propilo puede producir reacciones alérgicas (posiblemente retardadas).

Otras advertencias

Los comprimidos recubiertos de FAVE DE FUCA poseen un olor característico más o menos intenso y variable, según sea la época de recolección de uno de sus componentes esenciales (el alga marina *Fucus vesiculosus*) y que no influye en la acción y tolerancia del preparado.

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 abuso o uso prolongado del medicamento, puede producir hipopotasemia y por ello potenciar los efectos tóxicos de los glucósidos cardíacos, de los medicamentos antiarrítmicos, con especial consideración en el caso de antiarrítmicos que modifican el ritmo sinodal (p.ej. quinidina) y de medicamentos que prolongan el intervalo QT.

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

4.6 Embarazo y lactancia

Embarazo: no existe hasta la fecha, información sobre efectos malformativos o de toxicidad en el feto a las dosis recomendadas. Sin embargo, experimentalmente se ha observado riesgo genotóxico de algunos principios antracénicos como la frangulina, emodina, aloe-emodina, crisofanol y fisción, por lo que no se debe utilizar este medicamento durante el embarazo.

Lactancia: se desaconseja la administración de este medicamento a mujeres durante la lactancia por existir la posibilidad de acceso de los principios antracénicos a la leche materna. El paso de estos metabolitos activos a través de la leche materna al alimentar al lactante, podría ocasionarle un efecto laxante.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han descrito.

4.8 Reacciones adversas

Debido a la presencia de frangula, se pueden producir reacciones de hipersensibilidad.

Los preparados de frángula pueden producir dolor abdominal, espasmos y deposiciones mucosas o líquidas (diarrea), especialmente en pacientes con colon irritable. Sin embargo estos síntomas pueden ocurrir como respuesta a una sobredosis relacionada con la respuesta individual al medicamento. En estos casos será necesaria una reducción de la dosis.

El mal uso del medicamento (por ej.uso prolongado) puede resultar en desórdenes del equilibrio electrolítico, deshidratación, albuminuria y hematuria.

Además, es posible que se produzca una pigmentación de la mucosa intestinal (pseudomelanosis coli), la cual desaparece al suspender el tratamiento.

Durante el tratamiento por la presencia de metabolitos, puede producirse la coloración de la orina de amarillo-rojo-marrón (pH dependiente), pero no tiene importancia clínica. Este medicamento contiene entre 12 y 37 µg de Yodo. La dosis diaria requerida de yodo es de 100 µg a 300 µg, en la mayoría de los casos, cantidades diarias de 500 µg a 1 mg no parece que tengan efecto sobre la función tiroidea.

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

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 cardíacos, diuréticos, adrenocorticosteroides, o regaliz. Estos síntomas pueden ser más acusados en ancianos.

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

En los casos más graves de disminución de potasio se puede producir nefritis (fuente información).

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Laxante de contacto, código ATC: A06AB

Este medicamento es un laxante estimulante y como tal actúa por aumento de la motricidad intestinal y modificando los intercambios hidroelectrolíticos intestinales.

Los derivados 1,8-dihidroxi-antracénicos producen un efecto laxante.

Las glucofrangulinas y frangulina son Beta-O-glucósidos (respectivamente O-diglucósidos y O-monoglucósidos). Los cascarósidos A y B son mezcla de antrona-C y O-glucósidos, los cascarósidos C, D, E y F son 8-O-β-glucósidos 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).

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.

La defecación se produce entre 6 y 12 horas después de la administración, debido al tiempo necesario para el transporte de los profármacos hasta el colon y posterior metabolización a compuestos activos.

El extracto seco de fucus procede del *Fucus vesiculosus*, alga parda marina con contenido en yodo (yodo y diyodotirosina), sustancia mucilaginosas, algina y manitol. Tiene alto contenido en mucílagos, que en contacto con el agua forman un gel viscoso y voluminoso que incrementa el volumen de las heces, que además permanecen blandas, promueve el peristaltismo y contribuye al efecto laxante.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Los heterósidos antracénicos no se absorben ni son hidrolizados por enzimas a nivel de intestino delgado. Acceden inalterados 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. Tras la administración oral de los extractos de corteza de frangula, se puede detectar en orina reína, emodina y trazas de crisofanol.

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.

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.

No se han observado mutaciones genéticas en ensayos realizados sobre células de mamíferos, aunque la emodina ha manifestado cierto potencial genotóxico en diferentes sistemas celulares *in vitro*.

Los ensayos mutagenicidad *in vivo* para aloe-emodina fueron negativos.

Los ensayos carcinogénicos no han mostrado relación entre el uso de laxantes antraquinónicos y el cáncer colorrectal.

Algunos estudios experimentales realizados *in vitro* con emodina, aloe-emodina, crisofanol y fisciión 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 fisciión, 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 antraoides (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 colorectal, 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.

No existe información toxicológica disponible sobre el extracto de fucus.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Talco, estearato de sodio, goma arábica, sacarosa, glucosa, óxido de hierro (E 172), solución alcalina de parahidroxibenzoato de etilo (E 214), metilo (E 218) y propilo (E 216), cera blanca de abeja, lactosa y sílice.

6.2 Incompatibilidades

No aplicable.

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

El envase contiene 2 láminas de blister (PVC/Aluminio)

Cada lámina contiene 20 comprimidos recubiertos.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

Deposite en la farmacia los medicamentos que ya no necesita y desea eliminar o pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los mismos. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

7 TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

URIACH-AQUILEA OTC, S.L.
Av. Camí Reial 51-57
08184 Palau-solità i Plegamans
(Barcelona-España)

8 NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Octubre de 2008

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO