

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

ADVERTENCIA TRIÁNGULO NEGRO

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Amitiza 24 microgramos cápsulas blandas

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada capsula blanda contiene 24 microgramos de lubiprostona

Excipiente(s): sorbitol líquido parcialmente deshidratado, menos como 10 mg.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsulas blandas.

Cápsula ovalada y de color ámbar con la inscripción SPI.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

La lubiprostona está indicado para el tratamiento del estreñimiento idiopático crónico en adultos cuando la respuesta a la dieta y a otras medidas no farmacológicas (p. ej., medidas educativas y actividad física) resultan insuficientes.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

En adultos (mayores de 18 años de edad)

La dosis recomendada es de una cápsula de 24 microgramos dos veces al día. El tratamiento del estreñimiento con lubiprostona es de 2 a 4 semanas.

La eficacia más allá de las 4 semanas no ha sido demostrada en estudios controlados con placebo (ver sección 5.1). Por lo tanto el tratamiento con lubiprostona debe finalizar si no hay respuesta a lubiprostona después de al menos 2 semanas.

En población de edad avanzada (mayores de 65 años de edad):

No se precisan cambios en la dosis en función de la edad (ver sección 5.1).

Población pediátrica (menores de 18 años de edad)

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de lubiprostona en niños y adolescentes menores de 18 años. Los datos actualmente disponibles se incluyen en la sección 5.2, sin embargo no se puede hacer una recomendación posológica.

Pacientes con insuficiencia renal

En el caso de pacientes con insuficiencia renal, no es necesario ajustar la dosis.

Pacientes con insuficiencia hepática

En el caso de pacientes con insuficiencia hepática leve, no es necesario ajustar la dosis. En el caso de pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave (de tipo B o C en la clasificación Child-Pugh), la dosis inicial debe reducirse a 24 microgramos (1 cápsula una vez al día después del desayuno o la cena). En el caso de que el paciente tolere esta dosis inicial y no haya obtenido una respuesta suficiente tras un intervalo adecuado, se puede incrementar la dosis hasta alcanzar la dosis completa (una cápsula de 24 microgramos dos veces al día) sujeta a la correspondiente supervisión de la respuesta del paciente.

Forma de administración

Las cápsulas blandas de lubiprostona deben tomarse por vía oral acompañadas de alimentos. Las cápsulas deben tragarse enteras con una cantidad suficiente de agua.

4.3 Contraindicaciones

La lubiprostona no debe utilizarse en pacientes en los que se conozca o se sospeche una obstrucción gastrointestinal mecánica.

Hipersensibilidad al (a los) principio(s) activo(s) o a alguno de los excipientes.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

La eficacia más allá de las 4 semanas no ha sido demostrada en estudios controlados con placebo (ver sección 5.1). Por lo tanto el tratamiento con lubiprostona no debe superar las 4 semanas. El tratamiento con lubiprostona debe finalizar si no hay respuesta a lubiprostona después de al menos 2 semanas.

Los pacientes que tomen lubiprostona pueden experimentar náuseas (ver sección 4.8). En ese caso, ingerir lubiprostona con alimentos (preferiblemente con la comida) puede reducir los síntomas de las náuseas.

La lubiprostona no debe recetarse a los pacientes que padecen diarrea grave. Los pacientes deben ser conscientes de la posible aparición de diarrea durante el tratamiento. Se debe indicar a los pacientes que informen a su médico en el caso de que presenten diarrea grave (ver sección 4.8).

Se han notificado casos de disnea o molestias/dolor torácico (normalmente descritos como sensación de opresión en el pecho o dificultad para respirar) poco después de haber ingerido lubiprostona, por lo cual algunos pacientes han suspendido el tratamiento (ver sección 4.8). Estos síntomas normalmente desaparecen al cabo de unas horas tras la administración; no obstante, la reaparición de estas reacciones se ha notificado a menudo con las dosis posteriores. En el caso de que se produzcan estos síntomas, solicite asesoramiento médico antes de reanudar el tratamiento.

En los pacientes con síntomas que indiquen una posible obstrucción gastrointestinal, el médico responsable deberá realizar una evaluación minuciosa para confirmar la ausencia de dicha condición antes de iniciar o reanudar el tratamiento con lubiprostona.

En el caso de pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave (de tipo B o C en la clasificación Child-Pugh), la dosis inicial debe reducirse a 24 microgramos (ver sección 4.2). Los pacientes con insuficiencia hepática grave (de tipo C en la clasificación Child-Pugh) podrían experimentar una mayor exposición sistémica al fármaco (ver sección 4.8). En el caso de que el paciente tolere esta dosis inicial pero no haya obtenido una respuesta suficiente tras un intervalo adecuado, se puede incrementar la dosis hasta alcanzar la dosis completa (una cápsula de 24 microgramos dos veces al día) sujeta a la correspondiente supervisión de la respuesta del paciente.

Este medicamento contiene sorbitol. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa no deben tomar este medicamento.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones fármaco-fármaco *in vivo*. Según los resultados de estudios de microsomas humanos *in vitro*, existe una baja probabilidad de interacciones fármaco-fármaco.

Los estudios *in vitro* que han utilizado microsomas hepáticos humanos indican que las isoenzimas del citocromo P450 no participan en el metabolismo de la lubiprostona. Otros estudios *in vitro* indican que la carbonil reductasa microsómica podría estar implicada en la amplia biotransformación de la lubiprostona en el metabolito M3.

Además, diversos estudios *in vitro* en microsomas hepáticos humanos demuestran que la lubiprostona no inhibe las isoformas 3A4, 2D6, 1A2, 2A6, 2B6, 2C9, 2C19 ni 2E1 del citocromo P450, y otros estudios *in vitro* de cultivos primarios de hepatocitos humanos no muestran ninguna inducción de las isoformas 1A2, 2B6, 2C9 y 3A4 del citocromo P450 por parte de la lubiprostona.

Según la información disponible, no se prevén interacciones farmacológicas de importancia clínica relacionadas con la fijación de las proteínas plasmáticas ni con el citocromo P450.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos o estos son limitados relativos al uso de lubiprostona en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).

Lubiprostona no debe usarse durante el embarazo ni en mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos.

Deberá informarse a las pacientes que se queden embarazadas o que planeen quedarse embarazadas para que consideren los riesgos y los beneficios derivados del tratamiento continuado con lubiprostona durante el embarazo.

Lactancia

Se desconoce si la lubiprostona/metabolitos se excreta en la leche materna. En los estudios realizados con animales, no se detectó lubiprostona ni sus metabolitos activos en la leche materna tras la administración oral de lubiprostona. No obstante, no se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con lubiprostona tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad

La lubiprostona no afecta a la fertilidad ni a la función reproductora de machos y hembras de rata. (ver sección 5.3)

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos de este medicamento sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

a) Resumen del perfil de seguridad

La seguridad de lubiprostona se ha investigado en 301 pacientes en 3 estudios clínicos principales. Durante estos estudios clínicos principales con lubiprostona, se han notificado diversas reacciones adversas relacionadas con el medicamento. La reacción adversa más frecuentemente notificada por los pacientes que tomaron lubiprostona fue náuseas; asimismo, también se notificaron frecuentemente episodios de diarrea y cefalea. Los acontecimientos adversos surgidos durante el tratamiento provocaron la interrupción prematura del estudio en el 8 % de los pacientes que participaron en estos estudios clínicos principales.

b) Tabla resumen de las reacciones adversas

Reacciones adversas relacionadas con el medicamento observadas en los ensayos clínicos y en la experiencia posterior a la comercialización del fármaco en pacientes adultos

Los acontecimientos que se presentan a continuación en la Tabla 1 se han identificado como reacciones adversas relacionadas con el medicamento. La categoría de frecuencia agrupa a todas las reacciones adversas notificadas de intensidad leve, moderada o grave.

Las reacciones adversas se enumeran según la clasificación de órganos y sistemas y se notifican según la frecuencia: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). En cada grupo de frecuencias las reacciones adversas se presentan por orden decreciente de gravedad.

Las reacciones adversas con una frecuencia “no conocida” se identificaron en estudios de farmacovigilancia.

Tabla 1: Reacciones adversas a lubiprostona en estudios clínicos y la vigilancia post-comercialización en pacientes adultos

Clasificación de órganos y sistemas	Frecuencia			
	Muy frecuentes (≥1/10)	Frecuentes (≥1/100 a <1/10)	Poco frecuentes (≥1/1.000 a ≤1/100)	Frecuencia no conocida (de post-comercialización)
Trastornos cardiacos		Palpitaciones*		Taquicardia (incluye un aumento de la frecuencia cardiaca)
Trastornos gastrointestinales	Náuseas*	Diarrea* Distensión abdominal* Flatulencia* Molestias abdominales* Dolor abdominal* Dispepsia*	Vómitos*	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Edema (incluido el periférico)* Molestias torácicas*	Dolor torácico*	Enfermedad pseudogripal
Trastornos del sistema inmunológico				Hipersensibilidad (“reacciones alérgicas”)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			Espasmos musculares*	
Trastornos del sistema nervioso		Cefalea* Mareos*	Síncope*	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Disnea*		Sensación de opresión en la garganta
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Hiperhidrosis		Exantema/urticaria
Trastornos vasculares		Sofoco*		

**indica una reacción adversa al medicamento observada tanto en los ensayos clínicos como en la vigilancia post-comercialización.*

c) Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Náuseas

Las náuseas son la reacción adversa al medicamento notificada con mayor frecuencia en los estudios clínicos principales de lubiprostona —un 23,6 % de los pacientes experimentó al menos un episodio de náuseas relacionado con el tratamiento—, no obstante, de estos pacientes, el 93 % solamente notificó un episodio de náuseas durante el tratamiento con lubiprostona. Entre todos los episodios de

náuseas notificados, el 93,7 % presentaron una intensidad de leve a moderada; por su parte, el 4,0 % de los pacientes suspendió el tratamiento a consecuencia de las náuseas. Se ha demostrado que tomar lubiprostona con alimentos reduce los síntomas de las náuseas (ver secciones 4.2 y 4.4).

Diarrea

En los estudios clínicos principales de lubiprostona, el 8,3 % de los pacientes a los que se les administró lubiprostona dos veces al día experimentó una reacción adversa al medicamento de diarrea; la mayoría de los episodios de diarrea (89,7 %) se identificaron como de intensidad leve a moderada. Solo el 1,3 % de los pacientes suspendió el tratamiento debido a la diarrea.

Disnea

En los estudios clínicos principales, se observaron reacciones adversas al medicamento de disnea; estas reacciones se notificaron en el 1,7 % de la población tratada. Aunque ninguna de estas reacciones se clasificó como reacciones adversas al medicamento graves, algunos pacientes suspendieron el tratamiento del estudio debido a estas reacciones. Se han recibido notificaciones posteriores a la comercialización de disnea en pacientes que estaban tomando lubiprostona. La mayoría de ellas no se han clasificado como reacciones adversas graves; sin embargo, algunos pacientes han suspendido el tratamiento debido a la disnea. Estos acontecimientos se han descrito normalmente como una sensación de opresión en el pecho o dificultad para respirar y, por lo general, presentan una aparición brusca al cabo de 30-60 minutos después de haber tomado la primera dosis. Estos síntomas normalmente desaparecen al cabo de unas horas tras la administración de la dosis; no obstante, la reaparición de estas reacciones se ha notificado a menudo con las dosis posteriores (ver sección 4.4).

d) Poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia hepática

Se llevó a cabo un ensayo clínico para comparar el perfil farmacocinético y de seguridad de lubiprostona en pacientes con insuficiencia hepática moderada y grave (de tipo B o C en la clasificación Child-Pugh) frente a sujetos de control sanos. Se notificaron acontecimientos adversos tras la administración de lubiprostona en aproximadamente la mitad de los pacientes con insuficiencia hepática. Sin embargo, no se notificó ningún acontecimiento adverso en los sujetos de control sanos. Entre los acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento se observó diarrea, sequedad bucal y cefalea. Estos acontecimientos adversos fueron leves en su mayoría. El número de acontecimientos adversos notificados por los pacientes con insuficiencia hepática grave, así como por los pacientes a los que se les administraban dosis mayores, tendía a incrementarse. Los resultados de seguridad de este ensayo indican que el ajuste del régimen posológico mejora la tolerabilidad al fármaco por parte de los pacientes con insuficiencia hepática grave (ver secciones 4.2 y 4.4).

Población de edad avanzada

En los estudios clínicos, no se apreciaron diferencias entre los distintos grupos de edad ni entre los grupos de tratamiento con respecto a la frecuencia de la mayoría de las reacciones adversas al medicamento experimentadas de forma individual por los pacientes.

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Tel. +44 800 756 3416

E-mail infoeu@sucampo.com

4.9 Sobredosis

En un estudio clínico, los pacientes que recibieron dosis supraterapéuticas de lubiprostona (144 microgramos; 6 veces la dosis individual recomendada) notificaron la aparición de diversos acontecimientos adversos con una incidencia mayor en comparación con aquellos a los que se les administró la dosis recomendada. Concretamente, los pacientes experimentaron mayor incidencia de episodios de náuseas, diarrea, vómitos, mareos, rubefacción/sofocos, arcadas y disnea. En el caso de

que se produzca una sobredosis, el paciente deberá recibir tratamiento sintomático y deberán adoptarse medidas de apoyo, según sea necesario.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS]

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: A06AX Otros laxantes, código ATC: A06AX03

Mecanismo de acción

La lubiproston es una prostona, un activador de acción local de los canales de cloruro que mejora una secreción de fluidos intestinales ricos en cloruro, sin alterar las concentraciones de electrolitos en la sangre. La lubiproston actúa mediante la activación específica del canal ClC-2, un constituyente normal de la membrana apical del intestino humano, en una forma independiente de la proteína cinasa A. Mediante el aumento de la secreción de fluidos intestinales, la lubiproston incrementa la motilidad intestinal, lo que facilita la defecación y alivia los síntomas asociados con el estreñimiento idiopático crónico.

Los estudios celulares con pinzamiento zonal de la membrana en líneas celulares humanas han indicado que la mayor actividad biológica beneficiosa de la lubiproston y de sus metabolitos se observa únicamente en la región apical (luminal) del epitelio gastrointestinal.

Además, en estudios ex vivo de intestinos porcinos isquémicos, se ha observado que la activación del canal ClC-2 por parte de la lubiproston estimula la recuperación de la función de barrera de la mucosa a través de la reparación de los complejos de proteínas de unión estrecha.

Eficacia clínica y seguridad

Se han llevado a cabo tres estudios de diseño similar, con doble enmascaramiento y controlados con placebos, en pacientes con estreñimiento idiopático crónico. El estreñimiento se definió como una frecuencia de menos de tres deposiciones espontáneas a la semana sin uso de medicación de rescate (enema o supositorio). Se aleatorizó a un total de 603 pacientes; 301 pacientes recibieron lubiproston dos veces al día (48 microgramos/día), mientras que a los 302 pacientes restantes se les administró un placebo dos veces al día durante un periodo de 4 semanas. El criterio principal de valoración de dos estudios consistió en la frecuencia de las deposiciones espontáneas en la semana 1; en el tercer estudio, el criterio principal de valoración se centró en la variación, a partir del inicio de estudio, de la frecuencia de deposiciones espontáneas en la semana 1. Todos los estudios demostraron que los pacientes tratados con lubiproston presentaron una mayor frecuencia de deposiciones espontáneas y una variación postratamiento significativamente mayor de la frecuencia de las deposiciones espontáneas desde el inicio del estudio durante la semana 1, en comparación con los pacientes tratados con el placebo. En todos los estudios, también se observaron resultados similares a los de la semana 1 en las semanas 2 a 4 del tratamiento.

En todos los estudios, lubiproston demostró una mayor proporción de pacientes que lograron deposiciones espontáneas durante las primeras 24 horas tras la administración, en comparación con el placebo: 57 % frente a 37 %, (estudio 1); 63 % frente a 32 %, (estudio 2); 58 % frente a 31 % (estudio 3). La lubiproston también demostró una reducción general en el tiempo transcurrido hasta la primera deposición espontánea en comparación con el placebo.

Los signos y síntomas relacionados con el estreñimiento —incluida la distensión abdominal, las molestias abdominales, la consistencia de las heces y el esfuerzo en la defecación—, así como la gravedad del estreñimiento y la valoración de la efectividad del tratamiento, mejoraron con lubiproston en comparación con el placebo. Estos resultados fueron consistentes con los análisis en subpoblaciones divididas por sexo, raza y pacientes de edad avanzada.

En estos estudios clínicos no se notificaron reacciones adversas graves de desequilibrios electrolíticos y tampoco se observaron cambios clínicos significativos en los niveles de electrolitos en sangre en los pacientes a los que se les administró lubiprostona.

Tras 4 semanas de tratamiento con lubiprostona dos veces al día, la retirada de lubiprostona no provocó un efecto rebote.

Se realizaron cuatro estudios, a largo plazo, abiertos en pacientes con estreñimiento crónico idiopático. Excepto en uno de los estudios lubiprostona se utilizó a demanda. La dosis de lubiprostona escogida fue 24 microgramos dos veces al día. Estos estudios se componían de 1087 pacientes que fueron tratados durante 24 (un estudio) o 48 semanas. Estos estudios han demostrado que la lubiprostona disminuye la hinchazón abdominal, el malestar abdominal y la gravedad del estreñimiento durante el periodo de tratamiento elegido.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con lubiprostona en uno o más grupos de la población pediátrica en el tratamiento del estreñimiento crónico.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

La lubiprostona tiene una baja disponibilidad sistémica tras la administración oral y las concentraciones de lubiprostona en el plasma sanguíneo están por debajo del nivel de cuantificación (10 pg/ml). Por lo tanto, los parámetros farmacocinéticos estándar, como el área bajo la curva (AUC), la $C_{máx}$ y la $t_{1/2}$ no se pueden calcular de forma fiable. No obstante, se han identificado los parámetros farmacocinéticos de M3 (único metabolito activo medible). El sexo de los pacientes no afecta a la farmacocinética del metabolito M3 tras la administración oral de lubiprostona. Asimismo, no existen diferencias aparentes en la farmacocinética de los pacientes tratados en ensayos clínicos occidentales y japoneses.

Absorción

Los niveles plasmáticos máximos de M3, tras una sola dosis oral de 24 microgramos de lubiprostona, se producen aproximadamente a las 1,10 horas. La $C_{máx}$ fue de 41,5 pg/ml y el promedio del AUC_{0-t} fue de 57,1 pg/h/ml en pacientes occidentales. El AUC_{0-t} de M3 incrementa la dosis proporcionalmente después de una sola dosis de 24 microgramos y de dosis de 144 microgramos de lubiprostona en pacientes occidentales.

Distribución

Los estudios *in vitro* de fijación a proteínas indican que la unión de lubiprostona a las proteínas plasmáticas humanas es aproximadamente del 94 %.

Metabolismo o Biotransformación

Los estudios indican que la lubiprostona se metaboliza rápida y extensamente mediante la reducción de la posición 15, la beta-oxidación de la cadena alfa y la omega-oxidación de la cadena omega. Estas parecen estar mediadas por la carbonil reductasa de expresión ubicua. El M3, un metabolito activo de la lubiprostona tanto en animales como en humanos, se forma mediante la reducción del grupo carbonilo en la porción 15-hidroxi que consta tanto de epímeros alfa-hidroxi como beta-hidroxi. Los estudios con animales han demostrado que la metabolización de la lubiprostona se produce rápidamente en el estómago y en el yeyuno, muy probablemente en ausencia de absorción sistémica. Lo mismo parece ocurrir en los humanos. Los estudios sobre la metabolización de la lubiprostona muestran que el metabolito M3 se observa en el plasma en una proporción inferior al 10 % de la concentración de la dosis oral de lubiprostona administrada.

Eliminación

No se ha podido detectar lubiprostona en el plasma; no obstante, el metabolito M3 tiene una semivida que oscila entre las 0,9 y las 1,4 horas. Tras una sola dosis oral de 72 microgramos de lubiprostona radiomarcada con ^3H , el 60 % de la radioactividad total administrada se recuperó en la orina al cabo de 24 horas y el 30 % de la radioactividad total administrada se recuperó en las heces al cabo de 168 horas. La lubiprostona y el metabolito M3 únicamente se detectan en cantidades mínimas en las heces.

Linealidad/ No linealidad

Efecto de los alimentos

Se realizó un estudio con una sola dosis de 72 microgramos de lubiprostona marcada con el isótopo ^3H para evaluar el posible efecto de los alimentos sobre la absorción, la metabolización y la excreción de la lubiprostona. Los parámetros farmacocinéticos de la radioactividad total demostraron que la $C_{\text{máx}}$ disminuyó en un 55 %, mientras que el $\text{AUC}_{0-\infty}$ no varió cuando la lubiprostona se administró con una comida con alto contenido de grasa.

Datos de farmacocinética/ farmacodinamia(s)

Población pediátrica

En pacientes pediátricos de entre 7 y 16 años de edad con estreñimiento crónico, la media de la $C_{\text{máx}}$ y el AUC_{0-t} del metabolito M3 fue de 41,8 pg/ml y 58,5 pg•h/ml, respectivamente, tras la administración de una sola dosis oral de 24 microgramos de lubiprostona. La absorción de la lubiprostona en los pacientes pediátricos es comparable a la de los pacientes adultos tratados con 24 microgramos de lubiprostona.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad de dosis repetidas, genotoxicidad y potencial carcinogénico.

La lubiprostona, en dosis orales de hasta 1000 microgramos/kg/día, no afecta a la fertilidad ni a la función reproductora de machos y hembras de rata.

En las ratas a las que se les administró lubiprostona por vía oral durante la organogénesis en dosis de hasta 2000 microgramos/kg/día (aproximadamente 338 veces la dosis máxima recomendada para humanos en función de la superficie corporal $\{\text{mg}/\text{m}^2\}$), se produjo una mayor incidencia de resorción ósea precoz y de malformaciones de los tejidos blandos (*transposición visceral*, fisura palatina) con la dosis de 2000 microgramos/kg/día; no obstante, estos efectos fueron probablemente secundarios a la toxicidad materna que se produjo con esta dosis (disminución del peso corporal y del consumo de alimentos).

En conejos a los que se les administró lubiprostona oral durante las organogénesis con dosis de hasta 100 microgramos/kg/día (aproximadamente 34 veces la dosis máxima recomendada para humanos en función de la superficie corporal (mg/m^2)), no se observaron efectos sobre el desarrollo relacionados con el tratamiento.

En los estudios con cobayas, la lubiprostona provocó la muerte fetal cuando se administraron dosis repetidas de 10 y 25 microgramos/kg/día (aproximadamente 2 y 6 veces la dosis recomendada para humanos, respectivamente, en función de la superficie corporal) entre los días 40 y 53 de la gestación; estas muertes fetales se observaron en condiciones de toxicidad materna. En los estudios con monos, no se produjeron muertes fetales relacionadas con la lubiprostona cuando se administraron dosis de 10

y 30 microgramos/kg/día (aproximadamente 3 y 10 veces la dosis recomendada para humanos, respectivamente, en función de la superficie corporal) entre los días 110 y 130 de la gestación.

Tras la administración oral a ratas lactantes, en la leche materna no se detectó ni la lubiprostona ni su metabolito activo.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Cápsula de gelatina

Gelatina

Sorbitol líquido parcialmente deshidratado (E420)

Agua purificada

Tinta negra

Composición de la tinta negra

Propilenglicol

Óxido de hierro negro

Ftalato de acetato de polivinilo

Polietilenglicol

Contenido de las cápsulas

Triglicéridos de cadena media (TGCM)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

Antes de la primera apertura del envase: 4 años.

Tras la primera apertura del envase: 4 semanas

6.4 Precauciones especiales de conservación

Mantener el envase perfectamente cerrado.

Conservar en el envase original para protegerlo de la luz y de la humedad.

No conservar a temperatura superior a 30°C. No congelar.

Tras la primera apertura del envase: Usar en un plazo de cuatro semanas tras la primera apertura.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Frascos de polietileno de alta densidad (HDPE) que contienen relleno de rayón y un tapón de rosca.

Cada frasco contiene 28 o 56 cápsulas.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

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

Sucampo Pharma Europe, Ltd.

99 Park Drive

Milton Park

Abingdon

Oxfordshire

OX14 4RY

Reino Unido

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

79875

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

Octubre 2015

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Enero 2015