

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Verolax, 15 mg glikozydów hydroksyantracenowych w przeliczeniu na sennozyd B, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletkę powlekana zawiera 30,1 -33,5 mg suchego standaryzowanego wyciągu z liści senesu (*Sennae folii extractum siccum*) (35-45:1), co odpowiada 15 mg glikozydów hydroksyantracenowych, w przeliczeniu na sennozyd B.

Ekstrahent: metanol 60 % V/V.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: laktoza, glukoza.

Jedna tabletkę powlekana zawiera 320,10 mg laktozy jednowodnej i 0,335 – 3,350 mg suchego syropu glukozowego.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletkę powlekana

Okrągłe, lekko wypukłe tabletki, koloru brązowego.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Lek Verolax zaleca się w:

- okazjonalnym zaparciu, które jest wynikiem zmiany otoczenia, jedzenia lub stresu.

Lek Verolax to lek pochodzenia roślinnego, który stosuje się wtedy, kiedy nie udaje się wyeliminować zaparcia poprzez zmianę diety oraz przy pomocy błonnikowych leków przeczyszczających.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Maksymalna dobową dawkę glikozydów hydroksyantracenowych wynosi 30 mg, co odpowiada dwóm tabletkom.

Dorośli i młodzież w wieku powyżej 12 lat

Dorośli i młodzież w wieku od 12 lat, powinni zażywać od 1 do 2 tabletek na dobę.

Optymalną dawkę, to taką dawkę, która pozwala na wydalanie miękkiego kału. Zwykle wystarczy stosować produkt do 2-3 razy w tygodniu.

Dzieci

Leku Verolax nie stosować u dzieci w wieku poniżej 12 lat.

Sposób podania

Podanie doustne

Tabletki należy połykać w całości, popijając płynem po wieczornym posiłku, przed udaniem się na spoczynek. Zaleca się przyjmowanie zwiększonej ilości płynów podczas stosowania leku.

Czas stosowania

Pacjenci mogą zażywać lek bez porady u lekarza tylko przez krótki okres czasu, maksymalnie przez 1 do 2 tygodni.

Jeśli objawy utrzymują się w czasie stosowania produktu, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Leku Verolax nie mogą zażywać pacjenci:

- z niedrożnością lub zwężeniem jelit,
- atonią jelit;
- z ostrymi lub przewlekłymi stanami zapalnymi jelit (zapalenie wyrostka robaczkowego, choroba Crohna, wrzodziejące zapalenie jelita grubego),
- z bólami brzucha o nieznannej etiologii
- w ciężkim stanie odwodnienia organizmu i utratą elektrolitów.

Leku Verolax nie wolno podawać dzieciom w wieku poniżej 12 lat.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Skuteczna dawka leku przeczyszczającego może być u poszczególnych osób różna.

Leczenie należy zawsze rozpoczynać od najmniejszej dawki (1 tabletka). Biegunka jest objawem przedawkowania. W razie jej wystąpienia, należy zmniejszyć dawkę.

Pacjenci przyjmujący glikozydy nasercowe, leki przeciwaritmiczne, leki powodujące wydłużenie odcinka QT, środki moczopędne, glikokortykosteroidy lub preparaty z korzenia lukrecji powinny zasięgnąć opinii lekarza przed zastosowaniem produktu.

Podobnie jak inne leki przeczyszczające, produkt nie powinien być stosowany bez konsultacji lekarskiej przez pacjentów, u których występują objawy niedrożności jelit, takie jak zaleganie stolca, ostre lub przewlekłe dolegliwości żołądkowo-jelitowe, np. brak wiatrów, ból brzucha, nudności, wymioty. Przed zastosowaniem należy zawsze wykluczyć przyczynę organiczną zaparcia.

Lek Verolax jest przeznaczony do łagodzenia dolegliwości w krótkotrwałym zaparciu (7-14 dni), którego nie udaje wyeliminować poprzez zmianę diety lub przy pomocy preparatów błonnikowych. Dłuższe stosowanie leku może spowodować osłabienie perystaltyki jelit, zaburzenia równowagi elektrolitowej w organizmie oraz przebarwienia błony śluzowej jelita grubego i pogorszenie dolegliwości związanych z zaparciem. Lek Verolax nie jest odpowiednim środkiem do stosowania w celach odchudzających.

Jeśli konieczne jest częste/codziennie zażywanie leków przeczyszczających, należy zawsze zbadać ewentualne przyczyny zaparcia.

Nadużywanie środków przeczyszczających, z biegunką i następową utratą wody i elektrolitów, może prowadzić do uzależnienia z koniecznością zażywania coraz większych dawek. Może także prowadzić do zaburzenia równowagi wodno-elektrolitowej w organizmie (przede wszystkim do hipokaliemii) oraz do atonii jelit.

W przypadku przewlekłego stosowania antrachinonowych leków przeczyszczających możliwe jest zabarwienie jelita grubego (*Pseudomelanosis coli*), które jest odwracalne i ustępuje po zaprzestaniu stosowania tych leków.

W przypadku zaparcia zaleca się spożywanie pokarmów bogatych w błonnik, picie wystarczającej ilości płynów i wzmożoną aktywność ruchową. Stosowanie leków przeczyszczających nie może zastępować zmiany diety.

Stosowanie preparatów zawierających glikozydy hydroksyantracenowe przez pacjentów z nietrzymaniem kału wymaga częstszego zmieniania pieluchy celem uniknięcia przedłużonego kontaktu kału ze skórą.

Należy ostrożnie stosować u pacjentów cierpiących na niewydolność nerek ze względu na ryzyko wystąpienia zaburzeń równowagi elektrolitowej.

W przypadku cukrzycy, należy brać pod uwagę, że każda tabletkowa powlekana zawiera 0,32 g laktozy oraz glukozę.

Lek Verolax zawiera laktozę jednowodną. Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp lub zaburzeniami wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Przewlekłe stosowanie środków przeczyszczających lub ich nadużywanie może powodować zwiększenie wydalania potasu (hipokaliemia).

W przypadku przewlekłego stosowania możliwe jest obniżenie poziomu elektrolitów we krwi, zwłaszcza potasu. Straty potasu mogą spowodować nasilenie działania glikozydów nasercowych a także wpływać na działanie leków antyarytmicznych, leków wywołujących odwrócenie rytmu zatokowego (np. chinidyny) oraz leków powodujących wydłużenie odcinka QT.

Jednoczesne stosowanie produktu z lekami powodującymi utratę sodu lub potasu (np. leki moczopędne, glikokortykosteroidy lub preparaty z korzenia lukrecji) może prowadzić do wystąpienia zaburzeń równowagi elektrolitowej.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak dostatecznych danych dotyczących stosowania wyciągu z senesu podczas ciąży, dlatego nie zaleca się stosowania leku Verolax w tym okresie.

Karmienie piersią

Brak dostatecznych danych dotyczących stosowania wyciągu z senesu w okresie karmienia piersią, dlatego też nie zaleca się stosowania leku Verolax w tym okresie. Czynne metabolity antrachinonów przenikają do mleka kobiecego, jednakże, jeśli lek jest stosowany w zalecanych dawkach, ich stężenia w mleku są zbyt małe, by działały one przeczyszczająco u dzieci karmionych piersią.

Wpływ na płodność

W badaniach na zwierzętach nie wykazano zaburzeń płodności (patrz punkt 5.3) jednak przyjmowanie leku Verolax bez konsultacji z lekarzem nie jest zalecane.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Brak doniesień o wpływie leku Verolax na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługi maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane mogące wystąpić podczas stosowania amidarolu zostały zaklasyfikowane do następujących grup (MedDRA), zgodnie z częstością występowania:

- bardzo często ($\geq 1/10$),
- często ($\geq 1/100$ do $<1/10$),

- niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $<1/100$),
- rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $<1/1000$),
- bardzo rzadko ($<1/10\ 000$),
- częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W badaniach klinicznych wyciągu z senesu stwierdzano działania niepożądane na następujące układy:

- *Zaburzenia żołądka i jelit*: rzadko zaburzenia żołądkowe, takie jak: skurcze w obrębie przewodu pokarmowego, ból brzucha i biegunka;
- *Zaburzenia układu immunologicznego*: bardzo rzadko reakcje alergiczne, takie jak: świąd, rumień, wysypka, pokrzywka.

W czasie stosowania leku może dojść, z powodu wydalania metabolitów leku przez nerki, do zabarwienia moczu na kolor czerwony lub żółto-brązowy. Zabarwienie takie nie jest objawem chorobowym i ustępuje po zakończeniu stosowania leku.

W przypadku przewlekłego zażywania lub nadużywania leków przeczyszczających możliwa jest nadmierna utrata wody i zaburzenia równowagi elektrolitowej. Nadmierna utrata potasu może powodować zaburzenia czynności serca i osłabienie mięśni, szczególnie w przypadku jednoczesnego stosowania glikozydów nasercowych, leków moczopędnych i kortykosteroidów.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Głównym objawem przedawkowania jest kurczowy ból brzucha i ostra biegunka, skutkująca utratą wody i elektrolitów, zwłaszcza potasu i wapnia, co może prowadzić do wystąpienia zaburzeń rytmu serca, a także osłabienia, drżenia i bolesnych skurczów mięśni. Objawy te mogą ulec nasileniu podczas jednoczesnego stosowania glikozydów nasercowych, leków moczopędnych, glikokortykosteroidów lub preparatów z korzenia lukrecji.

Przewlekłe stosowanie dawek większych niż zalecane może prowadzić do toksycznego zapalenia wątroby.

Leczenie

Postępowanie w przypadku przedawkowania powinno obejmować leczenie podtrzymujące z zastosowaniem płynów wyskolektrolitowych. Należy monitorować stężenie elektrolitów we krwi, szczególnie potasu, co jest istotne zwłaszcza w przypadku osób starszych.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeczyszczające kontaktowe, kod ATC: A06AB.

Tabletki powlekane Verolax są lekiem przeczyszczającym pochodzenia roślinnego, zawierającym antrachinonowe glikozydy – sennozydy.

Tabletki Verolax działają przeczyszczająco dzięki zawartości antrachinonowych glikozydów – sennozydów. Działanie przeczyszczające wykazują pochodne 1,8-dehydroksyantracenowe, które powstają w wyniku biotransformacji w jelicie grubym. Sennozydy są β -glikozydami, które nie wchłaniają się z jelita cienkiego, lecz przechodzą w postaci niezmienionej do jelita grubego, gdzie bakterie flory jelitowej przetwarzają je w czynne metabolity – reinantrony.

Wyróżnia się dwa mechanizmy działania:

1. Stymulacja czynności motorycznej jelita grubego, prowadząca do przyspieszenia pasażu jelitowego.
2. Wpływ na procesy wydzielania obejmujący dwa jednocześnie mechanizmy: i/ hamowanie resorpcji wody i elektrolitów (Na^+ , Cl^-) przez komórki nabłonka jelita grubego (działanie antyabsorpcyjne) oraz ii/ zmniejszenie szczelności połączeń międzykomórkowych, prowadzące do wzrostu wydzielania wody i elektrolitów do światła jelita (działanie wydzielnicze).

Działanie przeczyszczające następuje po ok. 8-12 godz. od przyjęcia leku.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Badań farmakokinetycznych leku Verolax nie przeprowadzono. Według doniesień w piśmiennictwie przeprowadzono badania wyizolowanych glikozydów senesu.

Po zażyciu, sennozydy przechodzą w postaci niezmienionej przez górny odcinek przewodu pokarmowego nie wchłaniając się. Dopiero w jelicie grubym, obecne tam drobnoustroje rozkładają wiązania glikozydowe i uwalniają sennidyny, które zostają przetworzone z udziałem bakteryjnych reduktaz w czynne metabolity. Antron reiny jest aktywnym metabolitem o działaniu przeczyszczającym. Ulega absorpcji w jelicie grubym. Doświadczenia na zwierzętach wykazały, że przy podaniu bezpośrednio do jelita ślepego absorpcja antronu reiny wynosiła $<10\%$. W wyniku kontaktu z tlenem antron reiny ulega utlenieniu do reiny i sennidyn, których obecność wykrywa się we krwi, głównie w postaci siarczanów i glukuronianów. Po podaniu doustnym 3-6% metabolitów wydalanych jest z moczem, a niektóre wydalane są z żółcią. Większość sennozydów (90%) wydalana jest z kałem w postaci polimerów (polichinonów) wraz z 2-6% niezmienionych sennozydów, sennidyn, antronu reiny i reiny. W badaniach farmakokinetycznych u ludzi, podczas doustnego podawania strąków senesu (20 mg sennozydów) przez 7 dni maksymalne stężenie reiny w osoczu krwi wynosiło 100 ng/ml. Nie stwierdzono akumulacji reiny. Aktywne metabolity, np. reina, przechodzą w niewielkich ilościach do mleka. Doświadczenia na zwierzętach wykazały też nieznaczne przechodzenie reiny przez łożysko.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Większość danych doświadczalnych odnosi się do wyciągów zawierających 1,4-3,5% antranoidów, co odpowiada 0,9-2,3% potencjalnej zawartości reiny, 0,05-0,15% aloe-emodyny oraz 0,001-0,006% emodyny lub do izolowanych składników aktywnych, takich jak np. reina lub sennozydy A i B. Ostra toksyczność strąków senesu, otrzymywanych z nich wyciągów oraz sennozydów była niska przy ich doustnym podawaniu szczurom i myszom. W badaniach, w których stosowano podawanie pozajelitowe u myszy, wyciągi wykazywały większą toksyczność niż oczyszczone glikozydy, co prawdopodobnie wynika z obecności aglikonów. W badaniu przeprowadzonym u 90-dniowych szczurów strąki senesu podawano w dawce 100-1500 mg/kg masy ciała. Testowany preparat zawierał 1,83% sennozydów A-D, 1,6% potencjalnej reiny, 0,11% potencjalnej aloe-emodyny oraz 0,014% potencjalnej emodyny. We wszystkich badanych grupach stwierdzono słabo nasiloną hiperplazję nabłonka jelita grubego, która cofała się w ciągu 8 tygodni od odstawienia preparatu senesu. Zmiany hiperplastyczne w nabłonku części przełykowej żołądka były również odwracalne. Stosowanie dawki 300 mg/kg masy ciała lub wyższej powodowało zależny od dawki naciek bazofilów w kanalikach nerkowych oraz przerost nabłonka w nerkach, ale nie wpływało na ich funkcję. Zmiany te również miały charakter odwracalny. Nagromadzenie się barwnika w kanalikach powodowało brązowe przebarwienia na powierzchni nerek. Przebarwienia te utrzymywały się po upływie 8-tygodniowego okresu odstawienia. Nie stwierdzono żadnych zmian w splocie nerwowym okrężnicy.

W 104-tygodniowym badaniu podawanie szczurom obu płci preparatu ze strąków senesu w dawce do 300 mg/kg masy ciała nie wykazało żadnego działania rakotwórczego. Działania rakotwórczego nie

stwierdzono też w badaniu polegającym na doustnym podawaniu wyciągu ze strąków senesu przez 2 lata samcom i samicom szczura. Badany wyciąg zawierał 40,8% antranoidów, z których 35% stanowiły sennozydy, odpowiadające 25,2% potencjalnej reiny, 2,3% potencjalnej aloe-emodyny, 0,007% potencjalnej emodyny oraz 142 ppm wolnej aloe-emodyny i 9 ppm wolnej emodyny. Kolejne 2-letnie badanie polegające na podawaniu emodyny samcom i samicom szczura i myszy nie wykazało karcinogennego działania u samców szczura i samic myszy, podczas gdy wyniki uzyskane u samic szczurów i samców myszy były niejednoznaczne.

Nie wykazano specyficznej toksyczności sennozydów podawanych przez 4 tygodnie psom w dawce do 500 mg/kg masy ciała oraz szczurom w dawce 100 mg/kg masy ciała.

U szczurów i królików otrzymujących doustnie sennozydy nie wykazano żadnych działań teratogennych ani też przypadków śmierci zarodków czy toksycznego działania na płód. Co więcej, nie stwierdzono wpływu na poporodowy rozwój młodych szczurów, na zachowania związane ze stawaniem na tylnych łapach, a także na płodność szczurzyc samic. Brakuje danych dla preparatów ziołowych.

W testach *in vitro* wykazano mutagenne działanie wyciągu oraz aloe-emodyny, podczas gdy testy dla sennozydów A i B oraz reiny dały wynik negatywny. Kompleksowe badania *in vivo* zdefiniowanego wyciągu ze strąków senesu okazały się negatywne.

Przedmiotem kilku badań klinicznych było określenie wpływu przewlekłego stosowania środków przeczyszczających na ryzyko wystąpienia raka jelita grubego (RJG). Pewne z tych badań wskazały na związek pomiędzy stosowaniem środków przeczyszczających zawierających antrachinony a zachorowalnością na RJG, ale w niektórych badaniach nie wykazano takiej zależności. Stwierdzono jednak związek podwyższonego ryzyka RJG z zaparciami i związanymi z nimi zwyczajami dietetycznymi. Wymagane są dalsze badania w celu ostatecznego ustalenia wpływu stosowania środków przeczyszczających zawierających antrachinony na ryzyko RJG.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Glukoza ciekła suszona rozpyłowo
Laktoza jednowodna
Dwutlenek krzemu koloidalny
Powidon
Glicerol
Celuloza mikrokrystaliczna
Kroskarmeloza sodowa
Magnezu stearynian

Otoczka

Hypromeloza
Talk
Tytanu dwutlenek (E 171)
Glikol propylenowy
Żelaza tlenek brązowy (E 172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres trwałości

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w temperaturze poniżej 30°C,

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii PVC/PVDC/Al, 20 tabletek powlekanych, 2 blistry (każdy po 10 tabletek) w tekturowym pudełku.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Brak specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Słowenia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 15954

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 03.09.2009 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 08.03.2016 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO