

## Charakterystyka Produktu Leczniczego

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

**ALAX<sup>®</sup>**

*Aloe capensis*+ *Frangulae corticis extractum siccum*  
35 mg + 42 mg  
tabletki drażowane

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNYCH ORAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH, KTÓRE MAJĄ ISTOTNE ZNACZENIE DLA WŁAŚCIWEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

Wysuszony, sproszkowany sok z liści aloesu  
(*Aloe capensis*) o zawartości związków  
antranoidowych w przeliczeniu na aloinę 18 % - 35 mg

Wyciąg suchy z kory kruszyny  
(*Frangulae corticis extractum siccum*,  
*DER 5-8:1, ekstrahent: metanol*)  
o zawartości związków antranoidowych  
w przeliczeniu na aloinę 15% - 42 mg

Jedna tabletek zawiera 10-15mg związków antranoidowych w przeliczeniu na aloinę

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki drażowane

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1. Wskazania do stosowania

Roślinny produkt leczniczy do krótkotrwałego stosowania w sporadycznie występujących zaparciach.

#### 4.2. Dawkowanie i sposób podawania

Maksymalna dobową dawką glikozydów hydroksyantrachinowych (antrazwiązków) wynosi 30 mg.  
Dawka 25 mg odpowiada 2 tabletkom drażowanym ALAXU<sup>®</sup>.

Właściwa pojedyncza dawka to najmniejsza dawka powodująca nie wymagające wysiłku wypróżnienie w postaci miękkiego stolca.

#### Sposób podania

*Młodzież w wieku ponad 12 lat, dorośli*: wieczorem 1-2 tabletki drażowane popić szklanką wody.

### **Czas leczenia**

Stosowanie preparatu przez okres dłuższy niż 1-2 tygodnie nie jest zalecane. Nie zaleca się także stosowania częściej niż 2-3 razy w tygodniu

### **4.3. Przeciwwskazania**

Potwierdzona nadwrażliwość na substancje czynne lub nadwrażliwość na którykolwiek składnik produktu.

Przypadki niedrożności jelit i zwężenia jelit, atonia jelit, zapalenie wyrostka robaczkowego, choroby zapalne jelita grubego (np. choroba Crohna, wrzodziejące zapalenie jelita grubego); ból brzucha nieznanego pochodzenia; ciężkie odwodnienie z niedoborem wody i elektrolitów.

Dzieci w wieku poniżej 12 lat.

### **4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Osoby stosujące glikozydy nasercowe, leki przeciwaritmiczne, leki powodujące wydłużenie odcinka QT, diuretyki, kortykosterydy lub preparaty z korzenia lukrecji powinny skonsultować się z lekarzem przed rozpoczęciem stosowania preparatu z kory kruszyny i alony.

Podobnie jak inne środki o działaniu przeczyszczającym preparat z kory kruszyny nie powinien być stosowany przez osoby, u których stwierdza się zacinanie jelita masami kałowymi lub niezdiagnozowane, ostre lub utrzymujące się dolegliwości żołądkowo-jelitowe, takie jak bóle brzucha, nudności i wymioty, chyba że lekarz dopuści takie stosowanie produktu, gdyż objawy te mogą być oznaką istniejącej niedrożności jelit.

Jeśli istnieje konieczność codziennego podawania środków przeczyszczających, wówczas niezbędne staje się zbadanie przyczyny występujących zaparć. Należy unikać przewlekłego stosowania środków przeczyszczających. Stosowanie przez dłuższy okres niż 1-2 tygodnie nie jest zalecane i może odbywać się jedynie ze wskazań lekarza.

Jeśli środki przeczyszczające o działaniu stymulującym zakończenia nerwowe są przyjmowane przez dłuższy okres czasu, wówczas może dojść do upośledzenia funkcji jelit (atonii jelit) i wytworzenia się uzależnienia od tych środków, powodującego konieczność zwiększenia dawki oraz nasilenia zaparć. Preparaty zawierające korę kruszyny i alonę przyławkową powinny być stosowane jedynie wtedy, gdy efekt terapeutyczny nie może zostać osiągnięty przez zmianę diety lub podawanie środków zwiększających objętość mas kałowych.

W przypadku podawania preparatów z kory kruszyny i alony osobom nietrzymającym stolca konieczne jest częstsze zmienianie pieluch w celu uniknięcia odparzeń okolicy odbytu.

U chorych z zaburzeniami funkcji nerek stosowanie preparatów z kory kruszyny i alony może spowodować zaburzenia elektrolitowe.

Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją fruktozy, zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy lub niedoborem sacharozy-izomaltazy, nie powinni przyjmować produktu leczniczego.

#### **4.5. Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji**

Produkt może zmniejszyć wchłanianie innych produktów leczniczych stosowanych doustnie.

Hipokalemia rozwijająca się w efekcie długotrwałego stosowania środków o działaniu przeczyszczającym nasila działanie glikozydów nasercowych oraz zmienia działanie leków przeciwarrytmicznych, leków przywracających rytm zatokowy (np. chinidyny) oraz leków przeciwarrytmicznych wydłużających odcinek QT. Jednoczesne stosowanie innych leków mogących powodować hipokalemię (np. diuretyków, kortykosterydów lub preparatów z korzenia lukrecji) może nasilić zaburzenia elektrolitowe.

#### **4.6. Cięża lub laktacja**

Nie istnieją doniesienia, które wskazywałyby na występowanie niepożądanych efektów na przebieg ciąży lub na płód wskutek podawania preparatów kory kruszyny w zalecanych dawkach.

Mimo to, na podstawie wyników eksperymentalnych badań genotoksyczności prowadzonych na różnych antrazwiązkach, takich jak emodyna, frangulina, chryzofanol oraz fiscjon, nie zaleca się stosowania produktu u kobiet w ciąży.

##### **Laktacja**

Nie zaleca się stosowania w trakcie karmienia piersią, gdyż nie ma wystarczających danych na temat wydzielania metabolitów z mlekiem.

Po podaniu doustnym innych pochodnych antrachinowych (antrazwiązków) w mleku stwierdza się niewielkie ilości aktywnych metabolitów, takich jak reina. Nie stwierdzono wystąpienia efektu przeczyszczającego u karmionych piersią niemowląt.

#### **4.7. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu**

Nie stwierdzono wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i urządzeń mechanicznych w ruchu.

#### **4.8. Działania niepożądane**

Mogą wystąpić reakcje nadwrażliwości.

Kora kruszyny i alona przyłękowa mogą powodować skurczowe bóle brzucha, mogą też pojawić się płynne stolce, zwłaszcza u chorych cierpiących na zespół jelita drażliwego. Objawy te mogą jednak wystąpić również wskutek przyjęcia nadmiernie wysokich dawek i w takich sytuacjach konieczne jest zmniejszenie podawanej dawki.

Przewlekłe stosowanie może prowadzić do zaburzeń wodno-elektrolitowych oraz do albuminurii i hematurii.

Przewlekłe stosowanie może spowodować zmiany pigmentowe śluzówki jelita (*pseudomelanosis coli*), które zwykle ustępują po zaprzestaniu przyjmowania preparatu.

W trakcie stosowania preparatu może pojawić się żółte lub czerwono-brązowe zabarwienie moczu (zależne od pH moczu), jednak objaw ten nie ma istotnego znaczenia klinicznego.

Zawarty w produkcie barwnik azowy czerwień koszenilowa może powodować wystąpienie alergii.

W przypadku wystąpienia działań niepożądanych innych niż wyżej wymienione zaleca się skontaktowanie się z lekarzem lub farmaceutą.

#### **4.9. Przedawkowanie**

Podstawowe objawy przedawkowania lub nadużywania to silny ból brzucha oraz ciężka biegunka z następującą utratą wody i elektrolitów, które powinny zostać uzupełnione (biegunka może powodować zwłaszcza utratę potasu). Hipokalemia może prowadzić do zaburzeń pracy serca oraz do spadku siły mięśniowej, zwłaszcza w sytuacji, gdy w tym samym czasie stosowane są glikozydy nasercowe, diuretyki, kortykosterydy lub preparaty z korzenia lukrecji. Leczenie powinno mieć charakter objawowy i należy prowadzić intensywne nawadnianie. Należy monitorować poziom elektrolitów, zwłaszcza potasu, co ma szczególne znaczenie u osób w podeszłym wieku.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1. Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna (kod ATC): wg działania A 06 AB (leki przeczyszczające, kontaktowe)

Pochodne 1,8-dihydroksyantracenu mają działanie przeczyszczające.

Glukofranguliny i franguliny to, odpowiednio, 0-diglikozydy i 0-monoglikozydy. Aloinozydy i aloina to C,0-diglikozydy i C-glikozydy. Zwykle (dotyczy wszystkich  $\beta$ -0-glikozydów) nie są rozkładane przez ludzkie enzymy trawienne górnego odcinka przewodu pokarmowego i w związku z tym nie są w stopniu istotnym wchłaniane z przewodu pokarmowego. Związki te ulegają przekształceniu przy udziale bakterii jelita grubego do ich aktywnych metabolitów (antron-9-emodyny).

Wyróżnia się dwa główne mechanizmy działania:

1. Pobudzenie motoryki jelita grubego (zahamowanie pompy  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  oraz kanałów  $\text{Cl}^-$  zlokalizowanych w błonie śluzowej jelita grubego) prowadzące do przyspieszenia pasażu treści jelitowej.
2. Wpływ na procesy wydzielnicze (pobudzenie wydzielania śluzu i chlorków) prowadzące do zwiększenia wydzielania płynów do światła jelita. Wpływ na motorykę jest prawdopodobnie efektem związanym ze stymulacją neuronów ściany okrężnicy – najprawdopodobniej przez prostaglandyny.

Defekacja ma miejsce zwykle około 8-12 godzin po przyjęciu leku – dzieje się tak ze względu na czas niezbędny do jego przedostania się do okrężnicy i przekształcenia się w aktywne metabolity.

## 5.2. Właściwości farmakokinetyczne

Dla produktu leczniczego ALAX<sup>®</sup> tabletki drażowane nie prowadzono badań farmakokinetyki, dlatego też farmakokinetykę oszacowano na podstawie wyników badań dla poszczególnych substancji czynnych ocenianego produktu.

### Kora kruszyny

$\beta$ -0-glikozydy nie są rozkładane przez ludzkie enzymy trawienne górnego odcinka przewodu pokarmowego i w związku z tym nie są w stopniu istotnym wchłaniane z przewodu pokarmowego. Związki te ulegają przekształceniu przy udziale bakterii jelita grubego do ich aktywnego metabolitu, tj. antrONU-9-emodyny. Wchłanianiu podlegają przede wszystkim aglikony antrachinowe, które ulegają następnie przekształceniu do glukuronianów i siarczanów. Po podaniu doustnym wyciągu z kory kruszyny w moczu u ludzi znajdowane są reina, emodyna oraz śladowe ilości chryzofanolu.

Po podaniu innych antrazwiązków ich aktywne metabolitu, takie jak reina, przechodzą w niewielkim stopniu do mleka karmiących kobiet. Badania na zwierzętach wykazały, że reina przechodzi przez łożysko tylko w niewielkim stopniu.

### Alona przylądkowa

Aloinozydy, aloiny oraz hydroksyaloiny przechodzą bezpośrednio do jelita grubego, gdzie są metabolizowane przez enzymy bakteryjne, wytwarzane m.in. przez *Eubacterium* sp., szczep BAR, do aktywnych związków antronowych (antra-związki), zwłaszcza do aloe-emodyny-9-antrONU. Nie wiadomo do jakiego stopnia aloe-emodyno-9-antron ulega wchłanianiu, jednak badania nad senną prowadzone na zwierzętach i wykorzystujące znakowany antron reiny podawany bezpośrednio do kątnicy wykazały, że tylko niewielka część (mniej niż 10%) antrONU reiny ulega wchłanianiu.

Metabolizm ogólnoustrojowy wolnych antranoidów zależy od budowy i składowych ich pierścienia. W przypadku aloe-emodyny badania na zwierzętach wykazały, iż co najmniej 20-25% podanej doustnie dawki ulega wchłonięciu. Biodostępność aloe-emodyny jest dużo mniejsza niż wskazywałoby na to jej wchłanianie, ponieważ ulega ona szybkiemu utlenieniu do reiny oraz innego, nieznanego metabolitu, lub sprzężeniu.

## 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Nie przeprowadzono badań dotyczących profilu toksykologicznego produktu leczniczego Alax<sup>®</sup> tabletki drażowane. Toksyczność oszacowano na podstawie charakterystyki toksykologicznej substancji czynnych ocenianego produktu.

### Kora kruszyny

Nie ma danych dotyczących toksyczności po podaniu pojedynczej dawki, po podawaniu przewlekłym, ani też dotyczących toksycznego wpływu na układ rozrodczy i wpływu karcynogenego.

Dane eksperymentalne, głównie pochodzące z badań *in vitro* na modelu mikrosomalnym *Salmonelli*, wykazały istnienie podwyższonego ryzyka genotoksyczności – emodyna, chryzofanol i fiscjon okazały się wywierać słabe działanie mutagenne. Nie stwierdzono działania mutagennego w teście mutacji (test V79-HGPRT) oraz w teście UDS [*unscheduled DNA synthesis*], w którym analizowano wpływ chryzofanolu i fiscjonu. Emodyna okazała się być, natomiast, wysoce mutagennym związkiem w teście mutacji V79-HGPRT. W teście UDS emodyna była induktorem [*string inducer*] UDS w pierwotnych hepatocytach. Emodyna była również badana pod względem jej działania transformującego w teście *in vitro* na mysich fibroblastach (test C3H/M2). W teście *in vitro* mutagenności na modelu mikrosomalnym *Salmonelli* oraz w teście naprawy DNA [*DNA repair test*] prowadzonych na pierwotnych hepatocytach szczura emodyna, frangulina, wyciąg alkoholowy z *Rhamnus frangula* oraz ogólnodostępny preparat z kory kruszyny powodowały zależny od dawki wzrost częstości mutacji oraz indukcji naprawy DNA.

Badania *in vivo* innej, również zawierającej antrazwiązki, substancji roślinnej (senesu) prowadzone na hepatocytach szczura (test aberracji chromosomowej, test plam na myszach [*mouse spot test*] oraz testy UDS *in vitro/in vivo* nie wykazały żadnych zmian genetycznych.

Kolejne, 2-letnie badania prowadzone na szczurach i myszach obojga płci nie dostarczyły żadnych dowodów na działanie karcynogenne u szczurów samców i myszy samic, natomiast u samic szczurów i samców myszy wyniki okazały się być niejednoznaczne.

W badaniach klinicznych analizowano stosowanie leków przeczyszczających jako ewentualnego czynnika mogącego mieć związek z występowaniem raka okrężnicy. Niektóre z tych badań wykazały istnienie podwyższonego ryzyka raka okrężnicy w związku ze stosowaniem środków przeczyszczających zawierających związki antrachinowe, jednak inne badania nie potwierdziły takiego zagrożenia. Należy jednak mieć na uwadze fakt, że stwierdzono istnienie podwyższonego ryzyka raka okrężnicy w związku z utrzymującymi się zaparciami oraz nawykami żywieniowymi. Konieczne są dalsze badania, aby z większą dozą pewności określić ryzyko działania karcynogennego.

### **Alona przylądkowa**

Nie ma obecnie nowych, systematycznych badań przedklinicznych nad aloesem lub wytwarzanymi na jego bazie preparatami.

Nie stwierdzono działania teratogennego ani toksycznego działania na płód u szczurów po podaniu doustnie [dożołądkowo] wyciągu z aloesu w dawce do 1000 mg/kg ani po podaniu aloiny A w dawce do 200 mg/kg.

Niektóre badania *in vitro* wykazały istnienie genotoksycznego (mutagennego) działania aloe-emodyny. Dodatkowo wyniki otrzymano w teście Ames z szczepami *Salmonella typhimurium* TA1537, TA1538, TA98 i TA1978. W teście HPRT nie uzyskano powtarzalnych indukcji mutacji, jednak doszło do indukcji nieplanowej syntezy DNA [*unscheduled DNA synthesis*; UDS] oraz transformacji komórkowej.

Nie wykazano mutagennego działania aloe-emodyny w badaniach in vivo (test mikrojąderki na komórkach szpiku kostnego myszy NMRI; test aberracji chromosomowej na komórkach szpiku kostnego szczurów rasy Wistar; test mouse-spot [DBA/2J x NMRI]).

Nie stwierdzono specyficznej toksyczności u myszy, którym podawano doustnie wyciąg z aloesu w dawce do 50 mg/kg/dobę przez 12 tygodni, ani też u myszy, którym podawano doustnie aloinę w dawce do 60 mg/kg/dobę przez 20 tygodni.

Kolejne badania nad emodyną podawaną szczurom i myszom obojga płci nie wykazały istnienia działania kancerogennego tego związku u samców szczurów i samic myszy, natomiast wyniki dla samic szczurów i samców myszy były niejednoznaczne.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1. Wykaz składników pomocniczych**

Celuloza mikrokrystaliczna (E 460 (i)) z krzemionką koloidalną (E 551), laktoza, kroskarmeloza sodowa (E 466), sacharoza, talk (E 553b), stearynian magnezu (E 470b), powidon (E 1201), guma arabska (E 414), czerwień koszenilowa (E 124), mieszanina wosku pszczelego białego E 901 i wosku Carnauba E 903 (Capol<sup>®</sup> 1295)

### **6.2. Niezgodności farmaceutyczne**

Dotychczas nie stwierdzono.

### **6.3. Okres trwałości**

5 lat.

### **6.4. Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu**

Przechowywać w temperaturze nie wyższej niż 25°C.

### **6.5. Rodzaj i zawartość pojemnika**

2 blistry po 10 tabletek drażowanych w tekturowym pudełku.

### **6.6. Instrukcja dotycząca użytkowania leku**

Lek przyjmować doustnie. Efekt przeczyszczający występuje po upływie 8 do 12 godzin po podaniu leku.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY**

Poznańskie Zakłady Zielarskie „Herbapol” S.A.

61-896 Poznań, ul. Towarowa 47-51

## **8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

pozwolenie nr R/0063

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU  
ORAZ DATA JEGO PRZEDŁUŻENIA**

28.12.1965 r., przedłużenie 05.01.1999 r.

przedłużenie 11.03.2004 r.

przedłużenie 28.04.2005 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU  
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**