

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

**PHARMATRES Tisana**

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Composición por bolsa de 1,5 g:

<i>Cassia angustifolia</i> Vahl. (polvo de hojas).....	0,375 g*
<i>Cassia angustifolia</i> Vahl. (polvo de frutos) .....	0,375 g*
<i>Fucus vesiculosus</i> L. (talos) .....	0,750 g**

(\*) Contenido total en derivados hidroxiantracénicos expresados como senósido B: entre 15,25 y 18,97 mg por bolsa

(\*\*) Contenido de yodo: entre 297 y 363 microgramos por bolsa

Excipientes: no contiene excipientes.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Tisana.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Medicamento a base de plantas para el tratamiento de corta duración del estreñimiento ocasional.

#### 4.2. Posología y forma de administración

Vía oral:

*Adultos, ancianos y adolescentes mayores de 12 años:*

1 bolsita preparada en tisana al día. En general, la toma de dos o tres tisanas a lo largo de la semana es suficiente para obtener el efecto deseado.

La dosis máxima diaria recomendada de derivados hidroxiantracénicos es de 30 mg. Se debe tomar la menor cantidad suficiente para obtener la acción laxante. 1 bolsita/filtro contiene entre 15,25 a 18,97 mg de derivados hidroxiantracénicos.

La duración del tratamiento será de 6 días como máximo. Si los síntomas persisten, después de 4 días de tratamiento, debe consultarse al médico o farmacéutico.

La infusión se preparará en unos 150 ml de agua hervida.

El efecto laxante se produce unas 8-12 horas después de la administración oral, por lo que se recomienda la toma de la infusión antes de acostarse, para obtener el efecto por la mañana.

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).

Este medicamento 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 siguientes situaciones:

- 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.
- Hipertiroidismo
- Niños menores de 12 años.

#### 4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Los pacientes que estén tomando glucósidos cardíacos, medicamentos antiarrítmicos, medicamentos que prolongan el intervalo QT, diuréticos, adrenocorticoides o rizoma de regaliz, tienen que consultar al 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. El tratamiento prolongado con laxantes del tipo estimulante podría derivar en una función intestinal disminuida y una situación de dependencia de los mismos.

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). Sólo 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.

Las tisanas poseen un olor característico más o menos intenso y variable, según sea la época de recolección de uno de sus componentes (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. Se recomienda, por tanto, distanciar la toma de **PHARMATRES Tisana** y otros medicamentos. 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 simultáneo de medicamentos inductores de hipopotasemia tales como diuréticos, rizoma de regaliz, adrenocorticoides, puede producir desequilibrio electrolítico.

Además de estas interacciones, la presencia de mucílagos hace que exista un riesgo potencial de interacción debido a que los mucílagos pueden retrasar o disminuir la absorción oral de otros principios activos.

#### 4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo: No existen evidencias clínicas o notificaciones de actividad teratogénica, fetotóxica o daño embriofetal durante el embarazo, con la toma de **PHARMATRES Tisana** a las dosis recomendadas. Sin embargo, debido al riesgo de genotoxicidad que tienen algunas antraquinonas, p.e. emodina y aloe emodina, no se recomienda el uso de este medicamento durante el embarazo.

Lactancia: No se recomienda la administración de este medicamento en mujeres durante la lactancia ya que no hay suficientes datos sobre la excreción de metabolitos en leche materna. Se pueden excretar en leche pequeñas cantidades de metabolitos activos (reína). No se ha informado de efectos laxantes en bebés lactantes.

#### 4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han descrito.

#### 4.8. Reacciones adversas

Pueden producirse reacciones de hipersensibilidad (prurito, urticaria, exantema local o generalizado).

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

El mal uso de este 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 297 y 363 microgramos de yodo por bolsa. Aunque la dosis diaria requerida de yodo es de 100 µg a 300 µg, en la mayoría de los casos, cantidades diarias de hasta 500 microgramos no parece que afecten a la función tiroidea en pacientes con parámetros normales.

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 especialmente 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 antranoides puede ocasionar hepatitis tóxica.

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

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo Fármaco-terapéutico: laxantes 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-dihidroxiantracénicos poseen efecto laxante.

Los  $\beta$ -O-glucósidos (senósidos) no son absorbidos en el intestino delgado. En el intestino grueso se desdoblan por la acción bacteriana y se convierten en metabolitos activos (mayoritariamente en reína-9-antrona).

Se proponen dos mecanismos de acción diferentes:

1. Estimulación de la motilidad del intestino grueso, por acción directa sobre las terminaciones nerviosas y actuando sobre los movimientos pendulares de segmentación y del peristaltismo, resultando una aceleración del tránsito.
2. Influencia en los procesos de secreción por dos mecanismos concomitantes, la inhibición de la absorción de agua y electrolitos ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{Cl}^-$ ) en las células epiteliales colónicas, así como una estimulación de la secreción de agua y electrolitos en el lumen del colon (efecto secretor), resultando en el aumento de las concentraciones de líquido y electrolitos en el lumen del colon, lo que favorece la eliminación fecal.

La defecación se produce entre 8 y 12 horas después de su administración, debido al tiempo necesario para el transporte de los profármacos hasta el colon y posterior metabolización a compuestos activos.

El *Fucus vesiculosus* es un alga parda marina con contenido en yodo (yodo y diyodotirosina), sustancia mucilaginoso, alga 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 (senósidos) no se absorben ni son hidrolizados por enzimas a nivel de intestino delgado. Acceden inalterados hasta el colon donde son hidrolizados por los enzimas  $\beta$ -glucosidasas de la flora intestinal. Las antraquinonas liberadas se reducen y constituyen en metabolitos activos (principalmente reína-antrona). Las agliconas antraquinónicas se absorben en el tracto intestinal superior. Experimentos en animales con reína-antrona marcada radioactivamente y administrada directamente en la cavidad intestinal demostraron absorción del 10%. En contacto con oxígeno, la reína-antrona se oxida en rheína y senidinas, que se pueden encontrar en la sangre, principalmente en forma de glucurónidos y sulfatos. Tras la administración oral de senósidos de un 3 a 6% de sus metabolitos se excretan en la orina y parte aparecen en la bilis. La mayoría de los senósidos (aprox. 90%) se excretan en las heces como polímeros poliquinonas junto con un 2-6% de senósidos inalterados, senidinas, reína-antronas y reína.

Es conocido el paso de metabolitos activos, tales como rheína, a la leche materna. Estudios experimentales en animales han mostrado que el paso de rheína a través de la placenta es reducido.

El tiempo que tarda en producirse el efecto laxante de 8-12 horas, se debe al tiempo necesario para la llegada al colon del medicamento y su transformación en metabolitos activos.

### 5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

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

La toxicidad aguda con otro tipo de preparados de sen (extractos), así como de senósidos en ratas y ratones, fue muy baja después de un tratamiento oral.

Como resultado de investigaciones en ratones mediante una vía parenteral, los extractos tienen una toxicidad mayor que los glucósidos purificados, posiblemente debido al contenido en agliconas.

En un estudio de 90 días en ratas, se administraron vainas de sen a dosis de 100 mg/kg hasta 1500 mg/kg. El fármaco analizado contenía 1,83% de senósidos A-D, 1,6% de precursor de reína, 0,11% de precursor de aloe-emodina y 0,014% de precursor de potencial emodina. En todos los grupos se encontró hiperplasia epitelial del intestino delgado de grado menor, y ésta fue revertida en 8 semanas de recuperación. Las lesiones hiperplásicas del epitelio del estómago también fueron reversibles. Con dosis de 300 mg/kg por día se observaron también hipertrofia epitelial y basofilia tubular en riñones dosis dependiente, y sin afecciones funcionales. Todos estos cambios se revirtieron también. No hubo alteraciones en el plexo colónico nervioso. No se pudo obtener el NOEL (No Observable Effect Level) en este estudio.

Un estudio de 104 semanas en ratas de ambos sexos no reveló ningún efecto carcinogénico con la misma preparación de vainas de Sen por vía oral a dosis de hasta 300 mg/kg.

Además, un extracto específico de Sen, vía oral, administrado durante 2 años no resultó carcinogénico en ratas macho ni hembra. El extracto investigado contenía aproximadamente 40,8% de antraquinonas de las cuales 35% eran senósidos, correspondientes a 25,2% de reína, 2,3% de aloe-emodina y 0,007% de emodina y 142 ppm de aloe-emodina libre y 9 ppm de emodina libre.

Otros estudios a 2 años en ratas y ratones macho y hembra con emodina no mostraron evidencias de actividad carcinogénica para las ratas macho ni para los ratones hembra, y resultados equívocos en ratas hembra y ratones macho.

Los senósidos ensayados no mostraron toxicidad específica cuando se analizaron dosis de hasta 500 mg/kg en perros durante 4 semanas y hasta 100 mg/kg en ratas durante 6 meses.

No existe evidencia de daño embrional, teratogénico o fetotóxico en rata o conejo tras administración oral de senósidos. Además, no se observaron efectos sobre el desarrollo postnatal en ratas jóvenes ni en su fertilidad.

Algunos estudios experimentales realizados *in vitro* con emodina y aloe-emodina 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) la emodina se mostró altamente mutagénica.

En el ensayo UDS la emodina demostró ser inductora 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*.

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 (senósidos A y B y la reína) no mostraron evidencia de alteración genética.

El uso de laxantes como factor de riesgo para el cáncer colo-rectal fue investigado en varios ensayos clínicos. Algunos estudios revelaron un riesgo de cáncer colorrectal asociado con el uso de laxantes que contenían antraquinonas, sin embargo otros estudios no dieron esos resultados. Sin embargo, el estreñimiento y los hábitos alimentarios subyacentes revelaron ser un factor de riesgo en sí mismos. Son necesarias más investigaciones para evaluar definitivamente si existe riesgo carcinogénico.

No existe información toxicológica disponible sobre el fucus.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1. Lista de excipientes**

El medicamento no contiene excipientes.

### **6.2. Incompatibilidades**

No aplicable.

### **6.3. Periodo de validez**

3 años.

### **6.4. Precauciones especiales de conservación**

Conservar en el embalaje original.

### **6.5. Naturaleza y contenido del envase**

Bolsita/filtro.

**PHARMATRES Tisana** se presenta en estuches con 25 bolsas de filtro para infusión.

### **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

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**

Laboratorios RINTER CORONA, S.L.  
Parque Industrial el Bierzo, C/ Burdeos, parcela 8  
24400-Ponferrada  
LEÓN

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

Julio 2010

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**