

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

LINEASUL Tisana

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

La composición por bolsa de 1,4 g la siguiente:

#### Principios activos

<i>Cassia angustifolia</i> Vahl (hoja) .....	700 mg*
<i>Rhamnus frangula</i> L. Corteza .....	168 mg**

(\*) Contenido total de derivados hidroxiantracénicos expresados como senósido B: 15,8 mg

(\*\*) Contenido total en glucofrangulinas A: 11,9 mg

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

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Tisana.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1 Indicaciones terapéuticas

Adultos, adolescentes y niños mayores de 12 años: Medicamento a base de plantas para el tratamiento de corta duración del estreñimiento ocasional.

#### 4.2 Posología y forma de administración

Vía oral.

#### Posología

##### *Población pediátrica*

Este medicamento está contraindicado en niños menores de 12 años (ver sección 4.4).

*Adultos, adolescentes y niños mayores de 12 años:* Se recomienda tomar 1 bolsa al día, preparada tisana (en unos 150 ml de agua), preferiblemente antes de acostarse.

Se debe tomar la menor dosis suficiente para producir el efecto deseado. En general será suficiente tomar una infusión (preparada con una bolsita) dos o tres días a la semana de tratamiento.

Cada bolsita de 1,4 g contiene aproximadamente 15,8 mg heterósidos hidroxiantracénicos expresados como senósido B y 11,9 mg de heterósidos hidroxiantracénicos expresados como glucofrangulinas A.

La dosis máxima diaria recomendada de derivados hidroxiantracénicos es de 30 mg, lo que corresponde a la toma de una bolsa por día.

El efecto laxante se produce generalmente de 6 a 12 horas después de la administración oral.

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.

#### Forma de administración

Introducir una bolsita en unos 150 ml de agua a punto de hervir, dejarla en reposo de 3 a 5 minutos. Se puede añadir azúcar u otra sustancia edulcorante.

#### **4.3 Contraindicaciones**

La toma de este medicamento está contraindicada en los siguientes casos:

- Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Obstrucción intestinal y estenosis, atonía intestinal, apendicitis, colopatías orgánicas inflamatorias (p.e. colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn), síndromes dolorosos abdominales de causa indeterminada, trastornos metabólicos hídricos y electrolíticos.
- Nefritis.
- Hepatitis

Niños menores de 12 años.

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

Este medicamento no debe administrarse si existe cualquier síntoma abdominal, agudo o persistente, no diagnosticado. Los laxantes no deben utilizarse durante un periodo superior a 6-8 días. El abuso puede provocar diarrea, con la consiguiente pérdida de líquido y electrolitos (principalmente hipopotasemia) El abuso a largo plazo también puede agravar el estreñimiento. El empleo crónico puede provocar la pigmentación del colon (pseudomelanosis), que es inocua y desaparecerá al retirar el tratamiento.

Por contener extracto de frágula, los pacientes que estén tomando glucósidos cardíacos, 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.

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, 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 del tipo estimulante podría derivar en una función intestinal disminuida y una situación de dependencia del uso regular de laxantes.

Este tipo de laxantes 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). En estas poblaciones, sólo se emplearán laxantes por prescripción del médico.

#### Uso en pacientes de edad avanzada

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 e incoordinación psicomotriz.

Cuando se administran preparados de frángula a pacientes con problemas de incontinencia, se deben cambiar más frecuentemente los pañales para evitar el contacto prolongado de las heces con la piel.

#### **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 simultáneo de medicamentos inductores de hipopotasemia tales como diuréticos, rizoma de regaliz, adrenocorticoides, puede producir desequilibrio electrolítico.

#### **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 **LINEASUL 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. Este medicamento solo debe ser utilizado si el efecto terapéutico no puede conseguirse mediante un cambio en la dieta o mediante la administración de agentes incrementadores del bolo fecal.

##### Lactancia

No se recomienda la administración de este medicamento en mujeres durante la lactancia ya que la información clínica sobre la excreción de metabolitos en leche materna es insuficiente.

Se pueden excretar en leche pequeñas cantidades de metabolitos activos (reína). No se ha informado de efectos laxantes en bebés lactantes.

Después de la administración de otros antracénosidos, metabolitos activos como la reína, se ha visto que éstos se excretan en la leche en pequeñas cantidades, aunque no se ha descrito un efecto laxante en los niños amamantados.

#### **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 y frángula 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 uso crónico de este medicamento 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), que generalmente remite al suspender el tratamiento.

Durante el tratamiento por la presencia de metabolitos, puede producirse la coloración de la orina de amarillo a marrón-rojizo (pH dependiente), pero no tiene relevancia clínica.

Las reacciones adversas descritas se han clasificado como de una frecuencia de aparición Muy rara (<1/10.000).

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

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: [www.notificaRAM.es](http://www.notificaRAM.es)

### **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.

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.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo Fármaco-terapéutico: Código ATC: A06AX “Otros laxantes”.

Este medicamento es una combinación de laxantes de tipo estimulante y como tal actúa por aumento de la motricidad intestinal y modificando los intercambios hidroelectrolíticos intestinales.

Los derivados 1,8-dihidroxi-antraquinónicos producen un efecto laxante, hasta una dosis diaria recomendada de 30 mg.

Los senósidos, glucofrangulinas y frángulina llegan sin ser absorbidas al intestino grueso, donde por acción de los enzimas de la flora bacteriana intestinal son hidrolizados y transformados en los correspondientes metabolitos activos. Las antraquinonas liberadas se reducen y constituyen las formas activas (emodin-9-antrona).

Se han descrito dos mecanismos de acción diferentes:

- 1.- Estimulación de la motilidad del intestino delgado resultando en una aceleración del tránsito en el colon.
- 2.- Influencia sobre secreción procesada por dos mecanismos concomitantes: inhibición de la absorción de agua y electrolitos ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{Cl}^-$ ) en las células epiteliales colónicas (efecto antiabsortivo) e incremento de la secreción de agua y electrolitos en el lumen del colon (efecto secretagogo), resultando en un incremento de la concentración de fluidos y electrolitos en el mismo.

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.

## 5.2 Propiedades farmacocinéticas

Los  $\beta$ -0-glicósidos o heterósidos antracénicos no son hidrolizados por enzimas ni tampoco absorbidos en la parte superior del intestino delgado. Acceden inalterados hasta el intestino grueso donde son hidrolizados por los enzimas  $\beta$ -glucosidasas de la flora intestinal. Las antraquinonas liberadas se reducen y constituyen en metabolitos activos (principalmente rein-antrona). Las agliconas son absorbidas y se eliminan principalmente como derivados glucurónidos y sulfatos.

Experiencias en animales con rein-antrona marcada radioactivamente, administrada directamente en el ciego demostraron absorción  $< 10\%$ . En contacto con oxígeno, la rein-antrona se oxida a reína y senidinas, las cuales se pueden encontrar en la sangre, principalmente en forma de glucurónidos y sulfatos. Tras la administración oral de senósidos, el 3-6% de los metabolitos son excretados en orina ; algunos se excretan a través de la bilis .

La mayoría de los senósidos (aprox. 90%) se excretan en heces como polímeros (poliquinonas) junto con 2-6% de senósidos inalterados, senidinas, rein-antrona y reína. En estudios de farmacocinética en humanos realizados con polvo de frutos de sen (20 mg de senósidos), administrados oralmente durante 7 días, se encontró una concentración máxima de 100 ng de reína por ml en sangre. No se observó acumulación de reína.

Tras la administración oral de los extractos de corteza de frángula, se puede detectar en orina reína, emodina y trazas de crisofanol.

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 recientes de toxicidad preclínica con hoja de sen, corteza de frángula o sus preparaciones, la mayoría de la información disponible se ha obtenido de los frutos del sen. Como el conjunto de componentes de estas drogas vegetales es comparable, la información disponible se puede tener en cuenta para las preparaciones de hoja de sen.

La mayor parte de los datos preclínicos sobre el sen se refieren a extractos con 1,4 a 3,5% de derivados hidroxiantracénicos, correspondientes a cantidades potenciales de 0,9- 2,3% de reína, 0,05 - 0,15% de aloe-emodina y 0,001-0,006% de emodina, o constituyentes activos aislados, como reína o senósidos A y B. La toxicidad aguda de los frutos de sen, de los extractos antes explicados, así como de senósidos en ratas y ratones, fue muy baja tras la administración oral del tratamiento.

Resultados obtenidos por administración parenteral en ratón sugieren que los extractos tienen mayor toxicidad que los heterósidos purificados, posiblemente debido al contenido en agliconas.

En un estudio de 90 días en ratas, se administraron frutos de sen a dosis de 100 mg/kg hasta 1500 mg/kg. El fármaco analizado contenía 1,83% de senósidos A-D, correspondientes a cantidades potenciales de 1,6% de reína, 0,11% de aloe-emodina y 0,014% de 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. Se observó basofilia tubular dosis-dependiente e hipertrofia epitelial de los riñones a dosis igual o superior 300 mg/kg por día sin afectación funcional. Estos cambios también fueron reversibles. El almacenamiento del pigmento marrón tubular produce un oscurecimiento de la superficie renal que se mantiene menos marcado tras el periodo de recuperación. No se observaron alteraciones en los plexos nerviosos colónicos. No se pudo obtener el NOEL (nivel en el que no se observan efectos) en este estudio.

Un estudio de 104 semanas en ratas de ambos sexos con las mismas preparaciones de frutos de sen a dosis orales de hasta 300 mg/kg, no reveló ningún efecto carcinogénico.

Además, un extracto estandarizado de sen administrado oralmente a ratas macho y hembras durante 2 años no se mostró carcinogénico. El extracto investigado contenía aproximadamente 40,8% de antraquinonas de las cuales el 35% eran senósidos, correspondientes a cantidades potenciales del 25,2% de reina, 2,3% de aloe-emodina y 0,007% de emodina; 142 ppm de aloe-emodina libre y 9 ppm de emodina libre.

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.

Los senósidos mostraron toxicidad no-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 ningún efecto embrioletal, teratogénico o fetotóxico en rata o conejo tras tratamiento oral con senósidos. Incluso, no se observaron efectos sobre el desarrollo postnatal de ratas jóvenes, alteración del comportamiento o efectos sobre la fertilidad en ratas macho y hembra. No hay información disponible para las preparaciones de sustancia vegetal.

En estudios *in vitro*, un extracto y aloe-emodina se mostraron mutagénicos, los senósidos A y B y la reina dieron resultados negativos. Otros experimentos exhaustivos *in vivo*, con un extracto definido de fruto de sen dieron resultados negativos. 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 antranoides (sen) no mostraron evidencia de alteración genética.

Estudios experimentales, principalmente realizados *in vitro* mostraron riesgo de genotoxicidad de varios antranoides en el ensayo de Salmonella en microsomas, emodina, crisofanol y fisción resultaron 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 fisción. Emodina se mostró altamente mutagénica en el ensayo de mutación V79-HGPRT. En el ensayo UDS la emodina demostró ser inductor de cadena en la reparación de ADN en hepatocitos primarios. Emodina también se estudió con respecto a su actividad de transformación *in vitro* en fibroblastos de ratón C3H/M2. En el ensayo de mutagenicidad *in vitro* de salmonella/microsoma y en el ensayo de reparación de ADN de hepatocitos primarios de rata, emodina, frangulina, un extracto alcohólico de frángula y un preparado comercial de corteza de frángula, 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 antranoides (sen) no mostraron evidencia de alteración genética.

Estudios con emodina de 2 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.

Se ha investigado en diversos estudios epidemiológicos, el uso de laxantes hidroxiantracénicos comerciales como factor de riesgo para el cáncer colorectal (CRC). Algunos estudios revelaron un riesgo de CRC

asociado al uso de laxantes con derivados hidroxiantracénicos, otros estudio no. Sin embargo, este riesgo también se encontró en situaciones debidas al estreñimiento, en sí mismo, y por hábitos alimenticios subyacentes. Los ensayos carcinogénicos no han mostrado relación entre el uso de laxantes antraquinónicos y el cáncer colorrectal, es necesario llevar a cabo más investigaciones para valorar definitivamente el riesgo carcinogénico.

## **6 . DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

*Melissa Officinalis L. (hoja).*

### **6.2 Incompatibilidades**

No se han descrito.

### **6.3 Periodo de validez**

3 años.

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

No requiere condiciones especiales de conservación

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

**LINEASUL 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. 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**

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**

Marzo 2014

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