

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

PÍLDORAS ZENINAS

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Los principios activos son:

- Zumo concentrado y desecado de *Aloe ferox* (Aloe de El Cabo): 60 mg (Equivalente a 15 mg de heterósidos hidroxiantracénicos).
- Corteza desecada de *Rhamnus purshianus* D.C. (Cáscara Sagrada): 150 mg (Equivalente a 15 mg de heterósidos hidroxiantracénicos).
- Extracto seco de la corteza desecada de *Rhamnus purshianus* D.C. (Cáscara Sagrada) titulado al 20% en heterósidos hidroxiantracénicos : 75 mg (Equivalente a 15 mg de heterósidos hidroxiantracénicos).

Excipientes: Rojo cochinilla A (E124).

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Píldoras

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento sintomático y temporal del estreñimiento ocasional.

4.2. Posología y forma de administración

Vía oral.

- Adultos y niños mayores de 12 años: 1 píldora al día.
- Niños: No utilizar en niños menores de 12 años.

Modo de administración:

Las píldoras se toman con un vaso de agua, 1 hora después de la cena preferiblemente antes de acostarse; el efecto laxante se observará al día siguiente por la mañana.

Uso adecuado de este medicamento:

- Tomar al acostarse para obtener los resultados por la mañana.
- Es necesario ingerir por lo menos de 6 a 8 vasos de líquido diariamente para ayudar a generar heces blandas y para proteger al paciente frente a la deshidratación cuando se pierde un gran volumen de agua con las deposiciones.

Duración de uso

El tratamiento debe ser de corta duración (no tomar durante más de 1 semana). Si los síntomas persisten después de 4 días de tratamiento, debe consultarse al médico o al farmacéutico.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Este medicamento no debe usarse cuando existan los siguientes problemas médicos: apendicitis o dolor abdominal de origen desconocido, hemorragia rectal sin diagnosticar, insuficiencia cardiaca congestiva, obstrucción intestinal, hemorroides, hepatopatías graves, enfermedades inflamatorias como enfermedad inflamatorio del colon (enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa) y estados severos de deshidratación con reducción de agua y electrolitos. No administrar a niños (Ver sección 4.4).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Deberá evitarse el consumo prolongado de laxantes. Si el estreñimiento o las irregularidades en la defecación persisten durante largo tiempo (más de una semana) se debe examinar la situación clínica.

Antes de emplear laxantes para el tratamiento del estreñimiento, se debe probar un tratamiento con alimentos ricos en fibra, o fibra en forma concentrada.

Los pacientes tratados con glucósidos cardíacos, antiarrítmicos, medicamentos que prolonguen la curva QT, diuréticos adrenocorticoides o raíz de regaliz, deben consultar al médico antes de tomar el medicamento.

Al igual que todos los laxantes, deberá tomarse con precaución en pacientes que padecen de impactación fecal o dolencias gastrointestinales agudas o persistentes no diagnosticadas, por ejemplo dolor abdominal, náuseas o vómitos, debido a que estos síntomas puedan ser signos de un potencial o existente bloqueo intestinal (íleon).

Deberá controlarse a los pacientes con alteraciones renales para evitar posibles alteraciones electrolíticas.

Si se administra este medicamento a pacientes con incontinencia, deberán realizar cambios de pañales frecuentes para evitar un contacto prolongado con las heces.

Uso en niños

No es recomendable el uso de laxantes en niños menores de 12 años. Antes del empleo de laxantes en niños debe diagnosticarse médicamente el estreñimiento, y descartarse la existencia de otra enfermedad (p. ej. apendicitis) y solo se emplearán laxantes bajo criterio médico.

Uso en ancianos

No se recomienda su administración.

Uso prolongado

Los laxantes estimulantes no deben ser usados más de 1 semanas, salvo otro criterio médico. Si se toman laxantes estimulantes durante un periodo de tiempo superior al recomendado, se puede originar una alteración en la función intestinal y dependencia a los laxantes. Los medicamentos con Áloe y Cáscara Sagrada deberán ser utilizados únicamente si el efecto terapéutico no puede conseguirse con cambios en los hábitos alimenticios o con agentes formadores del bolo.

En caso de abuso a largo plazo pueden tener lugar trastornos del metabolismo hídrico y electrolítico producido por la diarrea, especialmente pérdidas de potasio que pueden conducir a trastornos de la función cardiaca y a debilidad muscular, especialmente si se toman simultáneamente glucósidos cardíacos, diuréticos y corticosteroides.

El uso crónico puede producir albuminuria y hematuria.

Coloración de la orina

La sobredosis aguda o el uso crónico indebido de este preparado puede dar lugar a la coloración de la orina de rosa-amarillo a marrón sin significado patológico.

Coloración de la mucosa del colon

El uso crónico de este medicamento puede colorear de marrón la mucosa del colon (Melanosis Coli). La pigmentación en el colon aparece a partir de las 7 a las 14 semanas de tratamiento y desaparece al cabo de un año de suspenderse el mismo. La Melanosis Coli no posee significado patológico.

Nefrotoxicidad

El abuso de laxantes puede provocar hipopotasemia debido al desequilibrio electrolítico producido por la diarrea. Mientras la función renal no esté reducida ello puede conducir a alcalosis metabólica. La depleción de potasio reduce la funcionalidad de los túbulos renales y disminuye el aclaramiento de inulina, creatinina y PAH.

Alteraciones séricas

Tratamientos prolongados pueden aumentar la concentración de glucosa en sangre y también disminuir los niveles de potasio séricos. Si la hipopotasemia es severa (<2 mMol/L) puede conducir a alcalosis metabólica y a acidosis respiratoria.

Hipopotasemia

En enfermos con hiperaldosteronismo primario, síndrome de Cushing, síndrome de Bartter y otras enfermedades que cursan con hipopotasemia debe monitorizarse la pérdida de potasio por el uso de este medicamento, ya que podría exacerbar los síntomas neuromusculares (debilidad muscular en los casos más leves y rabdomiolisis y mioglobinuria en los más graves) y cardiacos (extrasístoles auriculares y ventriculares y en casos severos taquicardia y fibrilación ventricular).

Excipientes

- Este medicamento puede producir reacciones alérgicas porque contiene rojo cochinilla A (E124) como excipiente. Puede provocar asma, especialmente en pacientes alérgicos al ácido acetilsalicílico.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Las interacciones pueden producir la pérdida de eficacia terapéutica de alguno de los productos que interaccionan o una potenciación de su toxicidad.

Glucósidos cardíacos: Un déficit de potasio, consecuencia de un abuso crónico, puede provocar una intensificación de la acción de los glucósidos cardiacos.

Antibióticos por vía oral: Pueden reducir el efecto laxante al modificar la flora bacteriana intestinal responsable de la hidrólisis de los profármacos (glucósidos) que dan lugar a los principios activos.

Antagonistas de los receptores H₂ de la Histamina (Cimetidina, Famotidina y Ranitidina): La administración simultánea de este preparado con antagonistas de los receptores H₂ de la Histamina pueden hacer que se reduzcan los efectos terapéuticos de ambos.

Diuréticos ahorradores de potasio: Puede reducirse la concentración sérica de potasio al favorecer este preparado una pérdida excesiva del ion en el tracto intestinal.

Indometacina, Acido Acetilsalicílico y otros inhibidores de la síntesis de Prostaglandinas: La administración simultánea de este preparado junto a inhibidores de la síntesis de PGE₂ puede reducir el efecto terapéutico de ambos.

Cloramfenicol: Se ha descrito una acción laxante debilitada al tomar simultáneamente cloramfenicol.

Otros medicamentos: Interacciona con medicamentos antiarrítmicos, como quinidina y con otros que inducen hipokalemia (p. ej. corticoides, diuréticos)

Interacciones con pruebas de diagnóstico

Con los resultados de pruebas de diagnóstico:

Prueba de la Fenosulfaleína (PSP) en orina: el Aloe y la Cáscara sagrada pueden colorear la orina de rosa a roja, de roja a violeta y de violeta a marrón.

Con los valores fisiológicos/analíticos:

Concentraciones de Glucosa en sangre: pueden aumentar después de uso prolongado. Concentraciones de potasio en suero: pueden disminuir debido al aumento de la eliminación de potasio con las heces, sobre todo con el uso prolongado o con dosis inadecuadas.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Debido a la insuficiente investigación toxicológica, no debe ser prescrito este medicamento durante el embarazo.

Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva (véase 5.3).

Se desconoce el riesgo en seres humanos.

Lactancia

Pequeñas cantidades de metabolitos activos (reína) se excretan por la leche materna y aunque no se tienen datos de los posibles efectos laxantes que estos pueden tener en los lactantes, se desaconseja su utilización en esta población.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han descrito.

4.8. Reacciones adversas

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Los efectos adversos del medicamento son leves y transitorios y están relacionados con la dosis.

A las dosis terapéuticas indicadas (1 píldora/ día), no se presentan efectos secundarios,

A dosis terapéuticas en pacientes hipersensibles

A dosis terapéuticas normales pueden aparecer trastornos gástricos, intestinales, dolores abdominales, cólicos, eructos y calambres.

A dosis altas o uso prolongado

Con el uso prolongado o en caso de sobredosificación puede aparecer diarrea con la consiguiente pérdida de agua y electrolitos, particularmente potasio. Si el desequilibrio electrolítico es grave puede producir confusión, arritmia cardiaca, calambres, cansancio o debilidad que pueden ser más acentuados en ancianos. En los casos más graves se puede producir nefritis por la disminución de potasio.

Uso crónico

Melanosis Coli: El uso crónico de laxantes derivados de la antraquinona puede colorear la mucosa del colon de marrón (Melanosis Coli) y colorear la orina de amarillo a marrón (o de rosa a violeta) dependiendo del pH. La pigmentación en el colon aparece a partir de las 7 a las 14 semanas de tratamiento y desaparece al cabo de un año de suspenderse el mismo. La Melanosis Coli no posee significado patológico.

Colon catártico: El colon catártico ha sido definido sobre la base de los hallazgos radiológicos en pacientes con ingesta crónica de laxantes. Los cambios encontrados a nivel morfológico son: pérdida de la haustración, lumen dilatado, íleon terminal dilatado, abertura de la válvula ileocecal y pseudoestrechamientos. Los cambios patológicos encontrados son: atrofia de la mucosa, ulceraciones superficiales, infiltrados en la submucosa (eosinófilos y células mononucleares), fibrosis de la muscularis mucosae y submucosa e incremento de la grasa submucosa. Estos fenómenos fueron observados en los años 50 pero no en las últimas décadas.

Habitación: un signo claro de uso crónico e inadecuado de los laxantes es la pérdida gradual del efecto terapéutico.

4.9. Sobredosis

Los principales síntomas son cólicos y diarrea severa, con la consiguiente pérdida de líquido y electrolitos, que deberán reemplazarse. Si el desequilibrio electrolítico es grave puede producir confusión, arritmia

cardiaca, calambres, cansancio o debilidad que pueden ser más acentuados en ancianos. En los casos más graves se puede producir nefritis por la disminución de potasio.

El tratamiento consiste en ingerir 15 gramos de una mezcla de 2 partes de carbón activo, 1 parte de óxido de magnesio y 1 parte de ácido tánico en medio vaso de agua caliente. Reposición de fluidos, electrolitos especialmente potasio, y monitorización.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Laxantes de contacto, código ATC: A06AB57.

Laxante estimulante del peristaltismo o de contacto.

Los efectos laxantes, se deben a las asociaciones de antronas (principalmente reina y áloe-emodina) generadas por la hidrólisis de sus correspondientes O- y C-glucósidos (profármacos) por la flora bacteriana del intestino grueso. Las antronas parece ser que activan la generación de prostaglandina E2 y, además, estimulan la secreción de cloro y aumentan la concentración de agua, potasio y otros electrolitos en el lumen del colon.

Modo de acción

Efecto laxante: Se produce a través de una acción en la motilidad del colon lo que aumenta las contracciones aumentando el peristaltismo y disminuyendo el tiempo de tránsito a través del intestino. Parece ser que la influencia en la motilidad del intestino delgado (inhibición de la bomba Na⁺/K⁺ y los canales de Cl⁻ en la membrana del colon) provoca la aceleración del tránsito en el colon y que también actúa sobre los procesos de secreción (estimulación de la secreción de moco y cloruros) provoca un aumento en la secreción de fluidos.

La defecación se produce a las 6-12 horas después del tratamiento, tiempo necesario para que el principio activo alcance el colon.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Vía oral: Tras la administración de Píldoras Zeninas, y debido primero a la farmacocinética de los O- y C-glucósidos de la antraquinona que poseen una absorción mínima en estómago e intestino y segundo a la especial formulación de la píldora que no se disgrega prácticamente en el estómago e intestino delgado por lo que los profármacos alcanzan el intestino grueso, al cabo de unas 6 h, donde comienza la disgregación de la píldora y la liberación de los glucósidos. Los glucósidos se hidrolizan a sus correspondientes antronas por la acción de la flora microbiana y se empiezan a manifestar los efectos terapéuticos. Las antronas y sus correspondientes antraquinonas son pobremente absorbidas en el intestino grueso por lo que la mayor parte de los principios activos se excretan directamente con las heces bien en forma libre y en su mayor parte acomplexadas con las heces. Una pequeña proporción es absorbida y sufre circulación enterohepática donde se metaboliza principalmente a sus derivados sulfato y glucurónido como metabolitos de fase I.

Cáscara Sagrada

No existen estudios farmacocinéticos controlados referentes a la planta o a sus extractos. Se ha observado que las agliconas presentes en la droga se absorben en la primera porción gastrointestinal. Sin embargo, los beta-glucósidos (profármacos) no se absorben ni se adhieren en dicha porción. Estos compuestos son degradados en el colon por enzimas bacterianas a antronas, que son los metabolitos activos con efecto laxante.

Aloe de El Cabo

No existen estudios farmacocinéticos controlados referentes a las preparaciones de aloe. Se supone que las agliconas presentes en la droga se absorben en la primera porción gastrointestinal. Sin embargo, los beta-glucósidos (profármacos) no se absorben ni se adhieren en dicha porción. Estos compuestos son

degradados en el colon por enzimas bacterianas a aloe-emodin antronas, que son los metabolitos activos con efecto laxante.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Aloe

No hay nuevos ensayos preclínicos sistemáticos para los áloes o sus formulaciones.

No se han observado efectos teratogénicos o fetotóxicos en ratas después de su administración oral con extracto de áloe (hasta 1.000 mg/kg) o con aloína A (hasta 200 mg/kg).

Algunos ensayos “in vitro” con aloemodina han mostrado genotoxicidad. Se han obtenido resultados positivo en el test de Ames con Salmonella typhimurium cepas TA1537, TA1538, TA98 y TA1978. En el test HPRT, no se obtuvo inducción reproducible de mutaciones, mientras que se indujo una síntesis no programada de ADN y transformación celular.

En estudios “in vivo” (ensayo con micronúcleos de células de médula ósea de ratón NMRI; ensayos de aberración cromosómica en células de médula ósea de ratas Wistar; “mouse spot test” [DBA/2J x NMRI]) no se encontró indicación de actividad mutagénica de la aloe-emodina

No se ha observado toxicidad específica en ratón cuando se administraron extractos de aloe por vía oral a concentraciones de hasta 50 mg/kg al día durante 12 semanas y de aloína administrada por vía oral a dosis de hasta 60 mg/kg al día durante 20 semanas.

Estudios realizados en ratas y ratón, macho y hembra durante 2 años con emodina, no mostraron evidencia de actividad carcinogénica en ratas macho y ratón hembra, y evidencia equívoca para ratas hembras y ratones macho.

Cáscara Sagrada

No existen nuevos estudios sobre toxicidad a dosis única o repetida o relacionados con la toxicidad reproductiva.

Estudios experimentales realizados “in vitro” mostraron riesgo de genotoxicidad de distintos antranoides en el ensayo de microsomas de Salmonella, los compuestos aloe-emodina, emodina, crisofanol y fiscion tuvieron una ligera acción mutagénica. No se observaron efectos mutagénicos en el test de mutación V79-HGPRT y en el test de síntesis no programada de ADN (UDS) para crisofanol y fisción. La emodina fue mutagénica en el test de mutación V79-HGPRT. En el ensayo UDS, la emodina fue inductor de UDS en hepatocitos primarios. La aloe-emodina mostró un aumento significativo en la relación neta granos/núcleos. La emodina también fue sometida a test respecto a su actividad transformadora “in vitro” de fibroblastos de ratón C3H/M2. En el ensayo “in vitro” de mutagénesis de Salmonella/microsomas y de reparación del ADN en hepatocitos primarios de rata, la emodina y la frangulina mostraron un incremento dosis dependiente en la tasa de mutaciones o en la inducción de la reparación del ADN.

Sin embargo, en estudios “in vivo” de otros compuestos vegetales que contienen antranoides (sen) en hepatocitos de rata (test de aberración cromosómica, “spot test” en ratón, UDS “in vivo/in vitro”, no mostraron evidencias de efectos genéticos.

En estudios “in vivo” (ensayo con micronúcleos de células de médula ósea de ratón NMRI; ensayos de aberración cromosómica en células de médula ósea de ratas Wistar; “mouse spot test” [DBA/2J x NMRI]) no se encontró indicación de actividad mutagénica de la aloe-emodina

Estudios realizadas en ratas y ratón, macho y hembra durante 2 años con emodina, no mostraron evidencia de actividad carcinogénica en ratas macho y ratón hembra, y evidencia equívoca para ratas hembras y ratones macho.

La exposición alimentaria de dosis altas de glicósidos antrquinónicos de cáscara sobre ratas durante 56 días sucesivos, no originó focos de cripta aberrante (ACF) aparentes o un aumento de la incidencia de ACF

inducida por 1,2-dimetil-hidrazine (DMH). Sin embargo, en ratas tratadas tanto con DMH y dosis altas de glicósidos, el número medio de criptas aberrantes por foco, considerado como una predicción consistente de desarrollo tumoral, fue mayor que en ratas tratadas con DMH solo.

En ratas tratadas con azoximetano (AOM) y 140 y 420 mg/kg de cáscara (sola o en combinación) durante 13 semanas, la cáscara no indujo el desarrollo de focos de cripta aberrante (ACF) colónicas y tumores y no modificó el número de ACF inducidos por AOM y tumores en ambas dosis.

El uso de laxantes como factor de riesgo de cáncer colorectal (CRC) ha sido investigado en distintos estudios clínicos. Algunos estudios mostraron un riesgo de CRC asociado con el uso de laxantes que contienen, antraquinona, mientras que otros estudios no lo mostraron. Sin embargo, el riesgo también se observó para el estreñimiento en sí y hábitos alimentarios subyacentes. Son necesarias más investigaciones para determinar definitivamente el riesgo carcinogénico.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Regaliz, Goma Arábica, Estearato Magnésico, Talco, Amarillo de quinoleína E 104, Rojo cochinilla A E 124, Indigotina E 132, Polietilenglicol 6000.

6.2. Incompatibilidades

No procede.

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros.

6.3. Periodo de validez

3 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25°C.

Mantener las plaquetas blister perfectamente cerradas.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Tres plaquetas blister de aluminio/pvc, conteniendo 10 píldoras cada una.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

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

Vemedica Manufacturing B.V.

Verrijn Stuartweg 60

NL-1112 AX Diemen

Países Bajos

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

32735

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

Fecha de la primera autorización: 01/10/1959

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Junio del 2011