

1.3.1	Senna leaf dry extract
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

1. IME ZDRAVILA

Verolax Senna 15 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 33,5 mg standardiziranega suhega ekstrakta listov sene (*Cassia senna* L. (*C. acutifolia* Delite) in/ali *Cassia angustifolia* Vahl., *folium*) s 15 mg hidroksiantracenskih glikozidov, izraženih kot senozid B.

Ekstrakcijsko topilo je 60 odstotni (V/V) metanol.

Pomožna snov z znanim učinkom:

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 304,10 mg laktoze.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Filmsko obložene tablete so temno rjave barve, okrogle, s prirezanimi robovi.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Verolax Senna je namenjeno odraslim in mladostnikom, starejšim od 12 let.

Verolax Senna je zdravilo rastlinskega izvora, ki ga uporabljamo:

- pri občasnem zaprtju, ki nastopi zaradi spremembe okolja, hrane ali stresa;
- pri zaprtju zaradi dolgotrajnejšega ležanja v postelji oziroma zmanjšanega gibanja.

To zdravilo jemljemo takrat, ko zaprtja ni mogoče odpraviti s spremenjeno prehrano in vlakninskimi odvajali.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odrasli: 1 do 2 tableti po večernem obroku pred spanjem.

Pediatrična populacija

Mladostniki od 12. do 18. leta: 1 do 2 tableti po večernem obroku pred spanjem.

Uporaba zdravila Verolax Senna pri otrocih, mlajših od 12 let, ni dovoljena.

Najprimernejši je odmerek, ki omogoča izločanje mehkega blata. Najvišjega dnevnega odmerka, 2 tableti na dan, ni priporočljivo prekoračiti.

Običajno zadostuje, da bolnik vzame zdravilo 2- do 3-krat na teden.

SmPCPIL061503_2	18.03.2015 – Updated: 20.05.2015	Page 1 of 7
JAZMP-IA/001-20.05.2015		

1.3.1	Senna leaf dry extract
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

Način uporabe

Tableto pogoltnemo celo, z nekaj tekočine.

Bolniki smejo brez posveta z zdravnikom jemati tablete le krajši čas, največ 1 do 2 tedna. Če se simptomi v času jemanja zdravila ne izboljšajo, se je potrebno posvetovati z zdravnikom ali s farmacevtom. Glejte tudi poglavje 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Črevesna zapora, stenoza in atonija.

Akutni ali kronični vnetni procesi v črevesju, kot so vnetje slepiča, Crohnova bolezen, ulcerozni kolitis.

Bolečina v trebuhu neznanega vzroka.

Huda dehidracija z izgubo vode in elektrolitov.

Otroci, mlajši od 12 let.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Bolniki, ki jemljejo kardiotonične glikozide, antiaritmike, zdravila, ki povzročajo podaljšanje intervala QT, diuretike, adrenokortikosteroide ali izdelke s korenino golostebelnega sladkega korena, se morajo pred jemanjem listov sene posvetovati z zdravnikom.

Tako kot vseh odvajal, ne smejo listov sene jemati bolniki, z zastojem blata v rektumu in bolniki, ki imajo nediagnosticirane, akutne ali trdovratne prebavne težave, kot so npr. bolečine v trebuhu, slabost in bruhanje, razen če jim je tako svetoval zdravnik. Ti simptomi so lahko znaki potencialne ali obstoječe črevesne zapore (ileusa).

Če bolnik odvajala potrebuje vsak dan, je treba raziskati vzrok za zaprtje. Dolgotrajni uporabi odvajal se je treba izogibati.

Pri jemanju stimulantnih odvajal, ki traja več kot le kratek čas, lahko pride do okvarjenega delovanja črevesja in odvisnosti od odvajal. Zdravila iz listov sene se lahko uporabljajo samo takrat, kadar s spremembo prehrane ali s povečevalci mase črevesne vsebine ni mogoče doseči odvajalnega učinka.

Odraslim z inkontinenco je potrebno pogosteje menjavati vložke, da se prepreči daljši stik kože z blatom, kadar jemljejo zdravila iz listov sene.

Bolniki z okvarjenim delovanjem ledvic morajo vedeti, da lahko pride do neravnovesja elektrolitov.

Zdravilo Verolax Senna vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Hipokaliemija, ki je posledica dolgotrajne zlorabe odvajal, okrepi delovanje kardiotoničnih glikozidov in vpliva na delovanje antiaritmičnih zdravil, zdravil za vzpostavljanje sinusnega ritma (npr. kinidina), ter zdravil, ki povzročajo podaljšanje intervala QT. Sočasno jemanje drugih zdravil, ki povzročajo hipokaliemijo (npr. diuretiki, adrenokortikosteroidi, korenina golostebelnega sladkega korena), lahko neravnovesje elektrolitov še okrepi.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

SmPCPIL061503_2	18.03.2015 – Updated: 20.05.2015	Page 2 of 7
JAZMP-IA/001-20.05.2015		

1.3.1	Senna leaf dry extract
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

Nosečnost

Pri uporabi priporočenih odmerkov niso poročali o neželenih ali škodljivih učinkih med nosečnostjo ali na plod.

Zaradi eksperimentalnih podatkov, ki nakazujejo na možno genotoksičnost nekaterih antranoidov, npr. emodina in aloe-emodina, se jemanje zdravila Verolax Senna v prvem trimesečju nosečnosti odsvetuje. Občasna uporaba je upravičena le, če zaprtja ni mogoče odpraviti s spremembo prehrane ali s povečevalci mase črevesne vsebine.

Dojenje

Zaradi nezadostnih podatkov o prehajanju presnovkov v materino mleko, jemanje zdravila Verolax Senna med dojenjem ni priporočljivo.

Manjše količine aktivnih metabolitov (npr. rein) prehajajo v materino mleko, vendar odvajalnega učinka pri dojenih otrocih še niso opazili.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Ni znano, da bi zdravilo Verolax Senna vplivalo na sposobnost za vožnjo in upravljanje strojev.

4.8 Neželeni učinki

Neželeni učinki, ki se lahko pojavljajo med zdravljenjem zdravilom Verolax Senna, so po pogostnosti razvrščeni v naslednje skupine:

- zelo pogosti ($\geq 1/10$),
- pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$),
- občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$),
- redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$),
- zelo redki ($< 1/10.000$),
- neznan pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

	Redki	Zelo redki
Bolezni imunskega sistema		preobčutljivostna reakcija (srbenje, koprivnica, generaliziran eksantem)
Presnovne in prehranske motnje		motnje ravnovesja tekočin in elektrolitov ¹
Bolezni prebavil	bolečine v trebuhu, trebušni krči, driska ² pigmentacija kolona (pseudomelanosis coli) ³	
Bolezni kože in podkožja		srbenje
Bolezni sečil		rumeno ali rdeče-rjavo obarvanje seča ⁴

¹ Pri kroničnem jemanju oziroma zlorabi odvajal; lahko povzroči albuminurijo in hematurijo.

² Zlasti pri bolnikih z razdražljivim črevesjem. Ti učinki se lahko pojavijo tudi kot posledica individualnega prevelikega odmerjanja. V takih primerih je treba odmerek zmanjšati.

³ Običajno izgine, ko bolnik preneha jemati zdravilo.

⁴ Obarvanje, ki je odvisno od pH, je posledica izločanja presnovkov in ni klinično pomembno.

Če se pojavijo drugi neželeni učinki, ki zgoraj niso omenjeni, se je treba posvetovati z zdravnikom ali s farmacevtom.

1.3.1	Senna leaf dry extract
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Univerzitetni klinični center Ljubljana, Interna klinika

Center za zastrupitve

Zaloška cesta 2

SI-1000 Ljubljana

Faks: + 386 (0)1 434 76 46

e-pošta: farmakovigilanca@kclj.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Glavni simptomi prevelikega odmerjanja ali zlorabe so boleči mišični krči in huda driska s posledično izgubo tekočin in elektrolitov, ki jih je treba nadomestiti. Driska lahko povzroči predvsem izgubo kalija, kar lahko vodi do srčnih motenj in mišične astenije, zlasti pri sočasnem jemanju kardiotoničnih glikozidov, diuretikov, adrenokortikosteroidov ali izdelkov s korenino golostebelnega sladkega korena.

Zdravljenje je podporno, z nadomeščanjem velikih količin tekočin. Spremljati je potrebno elektrolite, zlasti kalij, kar je še posebno pomembno pri starejših.

Kronično jemanje prevelikih odmerkov zdravil, ki vsebujejo antranoide, lahko povzroči toksični hepatitis.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila proti zaprtju, kontaktna odvajala, oznaka ATC: A06AB.

Odvajalni učinek imajo 1,8-dihidroksiantracenski derivati. β -O-glikozidi (senozidi) se v tankem črevesu ne absorbirajo; bakterije v debelem črevesu jih pretvorijo v aktivni presnovek (rein antron).

Obstajata dva mehanizma delovanja:

1. Spodbujanje gibljivosti debelega črevesa, ki povzroči pospešen prehod črevesne vsebine skozi črevo.
2. Vpliv na izločevalne procese preko dveh sočasnih mehanizmov, in sicer zaviranja absorpcije vode in elektrolitov (Na^+ , Cl^-) v epitelne celice debelega črevesa (antiabsorpcijski učinek) in povečanje prepustnosti tesnih stikov ter spodbujanje izločanja vode in elektrolitov v svetlino debelega črevesa (sekretagogni učinek), kar povzroči povečanje koncentracije tekočin in elektrolitov v svetlini debelega črevesa.

Zaradi časa, ki je potreben za transport aktivnih učinkovin do debelega črevesa in za presnovo zdravila v aktivne učinkovine, pride do odvajanja blata po 8 do 12 urah.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Po zaužitju se β -O-glikozidi (senozidi) ne absorbirajo v zgornjem delu črevesja in ne razgrajujejo s prebavnimi encimi. Šele bakterije v debelem črevesu jih pretvorijo v aktivni presnovek (rein antron). Pri poskusih na živalih, kjer so radioaktivno označen rein antron dajali neposredno v slepo črevo (cekum), je bila absorpcija manjša od 10 %. V stiku s kisikom rein antron oksidira v rein in senidine, ki jih lahko najdemo v krvi, predvsem v obliki glukoronidov in sulfatov. Po peroralnem dajanju

1.3.1	Senna leaf dry extract
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

senozidov se 3–6 % presnovkov izloči z urinom nekaj pa se jih izloči z žolčem.

Večina senozidov (okoli 90 %) se izloči z blatom v obliki farmakološko neaktivnih polimerov (polikinonov) skupaj z 2–6 % nespremenjenimi senozidi, senidini, rein antronom in reinom. V farmakokinetičnih študijah kjer so prostovoljcem 7 dni dajali prašek iz plodov sene (20 mg senozidov) je bila najvišja izmerjena koncentracija reina v krvi 100 ng/ml. Kopičenja reina niso opazili. Aktivni presnovki (npr. rein) prehajajo v materino mleko v zelo majhnih količinah. Poskusi na živalih so pokazali, da rein slabo prehaja skozi posteljico.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Novih predkliničnih raziskav z listi sene ali s pripravki iz listov sene ni. Podatki so na voljo iz raziskav s plodovi sene. Ker je spekter sestavin listov in plodov sene primerljiv, lahko te podatke upoštevamo tudi pri listih sene. Večina podatkov se nanaša na ekstrakte plodov sene, ki vsebujejo 1,4–3,5 % antranoidov, kar ustreza 0,9–2,3 % potencialnega reina, 0,05–0,15 % potencialnega aloe-emodina in 0,001–0,006 % potencialnega emodina, ali na izolirane aktivne sestavine, npr. rein ali senozide A in B. Akutna toksičnost plodov sene, navedenih ekstraktov iz plodov in senozidov je bila nizka po peroralnem dajanju podganam in mišim. Glede na rezultate raziskav s parenteralnim dajanjem mišim, naj bi bili ekstrakti bolj toksični kot prečiščeni glikozidi, verjetno zaradi vsebnosti aglikonov. V 90-dnevni študiji so podganam dajali plodove sene v odmerkih 100 – 1500 mg/kg. Testna učinkovina je vsebovala 1,83 % senozidov A–D, 1,6 % potencialnega reina, 0,11 % potencialnega aloe-emodina in 0,014 % potencialnega emodina. V vseh skupinah so opazili blago hiperplazijo epitelijskega debelega črevesa, ki je bila reverzibilna po 8 tednih okrevanja. Hiperplastične lezije epitelijskega debelega črevesa so bile prav tako reverzibilne. Pri odmerkih 300 mg/kg ali več so opazili tubularno bazofilijo in epitelijsko hipertrofijo ledvic, ki sta bili odvisni od odmerka. Na funkcijo ledvic ni bilo vpliva. Tudi te spremembe so bile reverzibilne. Shranjevanje rjavega tubularnega pigmenta je povzročilo temno obarvanje površine ledvic, in je bilo v manjši meri prisotno tudi po obdobju okrevanja. V živčevju debelega črevesa sprememb ni bilo. V tej raziskavi niso mogli določiti odmerka, ki nima opaznih učinkov (NOEL).

104 tedne trajajoča raziskava na podganah obeh spolov z enakim pripravkom iz plodov sene v peroralnih odmerkih do 300 mg/kg ni pokazala rakotvornih učinkov.

Prav tako ni bil rakotvoren ekstrakt sene, ki so ga 2 leti peroralno dajali samicam in samcem podgan. Ekstrakt je vseboval približno 40,8 % antranoidov, od katerih je bilo 35 % senozidov, kar ustreza približno 25,2 % potencialnega reina, 2,3% potencialnega aloe-emodina in 0,007 % potencialnega emodina, in 142 ppm prostega aloe-emodina ter 9 ppm prostega emodina. V nadaljnjih 2-letnih študijah na samcih in samicah podgan in miši ni bilo dokazov rakotvornega delovanja pri samcih podgan in samicah miši, pri samicah podgan in samcih miši pa so bili dokazi nejasni.

Senozidi niso pokazali specifične toksičnosti v odmerkih do 500 mg/kg, ki so jih 4 tedne dajali psom, in odmerkih do 100 mg/kg, ki so jih podgane prejemale 6 mesecev.

Pri podganah in kuncih, ki so peroralno prejemali senozide, ni bilo znakov embrioletalnega, teratogenega ali fetotoksičnega delovanja. Pri podganah prav tako ni bilo učinkov na postnatalni razvoj mladih podgan, na zaščitno vedenje samic ali na plodnost pri samcih in samicah. Podatkov za pripravke iz rastlinske droge ni.

Ekstrakt in aloe-emodin sta bila mutagena v *in vitro* testih, pri senozidih A in B ter reinu pa so bili rezultati negativni. Obsežne *in vivo* raziskave ekstrakta plodov sene so bile negativne.

V nekaj kliničnih raziskavah so ugotavljali, ali je kronična uporaba odvajal povezana s tveganjem za pojav kolorektalnega raka. Nekatere študije so pokazale, da je tveganje za pojav kolorektalnega raka povezano z uporabo odvajal, ki vsebujejo antrakinon. Druge raziskave tega niso potrdile. Tveganje samo je že povezano z zaprtostjo in prehranjevalnimi navadami. Da bi z gotovostjo ocenili rakotvorno tveganje, so potrebne nadaljnje raziskave.

1.3.1	Senna leaf dry extract
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete:

laktoza monohidrat
mikrokristalna celuloza (E460)
povidon (E1201)
premreženi natrijev karmelozat (E468)
glicerol (E422)
brezvodni koloidni silicijev dioksid (E551)
magnezijev stearat (E572)

Filmska obloga:

hipromeloza (E464)
propilenglikol (E1520)
smukec (E553b)
titanov dioksid (E171)
rjavi železov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.
Shranjujte v originalni ovojnjini za zagotovitev zaščite pred vlago.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Zdravilo je na voljo v škatlah z 20 filmsko obloženimi tabletami v pretisnih omotih iz aluminijaste in PVC/PVDC-folije. V enem pretisnem omotu je 10 tablet.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev za odstranjevanje.
Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

KRKA, tovarna zdravil, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

SmPCPIL061503_2	18.03.2015 – Updated: 20.05.2015	Page 6 of 7
JAZMP-IA/001-20.05.2015		

1.3.1	Senna leaf dry extract
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

HN/98/01812/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 20. 2. 1998

Datum zadnjega podaljšanja: 12. 4. 2012

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

20. 5. 2015