CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

NORMOSAN caps, 15 mg glikozydów antracenowych w przeliczeniu na glukofrangulinę A, kapsułki twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka zawiera 78,95 mg wyciągu suchego z *Rhamnus frangula* L. (*Frangula alnus* Miller), *cortex* (kora kruszyny) (5-7:1), co odpowiada 15 mg glikozydów antracenowych w przeliczeniu na glukofrangulinę A
Rozpuszczalnik ekstrakcyjny: etanol 60% (m/m).

Pełny wykaz substancji pomocniczych patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka twarda

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Lek roślinny o działaniu przeczyszczającym do krótkotrwałego stosowania w zaparciach występujących sporadycznie.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie
Maksymalna dawka dobowa glikozydów antracenowych wynosi 30 mg. Jest to dawka równoważna 2 kapsułkom produktu Normosan caps. Właściwą dawką indywidualną jest najniższa dawka niezbędna do uzyskania miękkiego stolca.

Młodzież powyżej 12 lat i dorośli: od 1 do 2 kapsułek raz na dobę, wieczorem po ostatnim posiłku.
Działanie przeczyszczające następuje przeciętnie po 8-12 godzinach od zastosowania produktu (następnego dnia rano).
Zazwyczaj jest wystarczające zastosowanie 1 kapsułki produktu. W przypadku, gdy przyjęcie 1 kapsułki powoduje działanie przeczyszczające, nie zwiększać dawki.
Jeżeli nie nastąpi działanie przeczyszczające, można zwiększyć dawkę do 2 kapsułek na dobę.
Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego częściej niż 2-3 razy w tygodniu i przez okres dłuższy niż 1-2 tygodnie.

Dzieci w wieku poniżej 12 lat
Produktu leczniczego nie stosować u dzieci w wieku poniżej 12 lat (patrz punkt 4.3).

Sposób podawania
Podanie doustne.

Czas stosowania
Stosowanie produktu leczniczego dłużej niż 1-2 tygodnie wymaga nadzoru lekarza.

Jeśli objawy utrzymują się podczas stosowania produktu leczniczego, należy skonsultować się z lekarzem lub innym wykwalifikowanym pracownikiem służby zdrowia. Patrz również punkt 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
Niedrożność, zwężenie lub atonia jelit, choroby zapalne okrężnicy (choroba Leśniowskiego-Crohna, zapalenie wrzodziejące okrężnicy), bóle w jamie brzusznej o nieznanej przyczynie, zapalenie wyrostka robaczkowego, ciężkie odwodnienie z utratą elektrolitów.

Dzieci w wieku poniżej 12 lat.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Pacjenci przyjmujący glikozydy nasercowe, leki przeciwarytmiczne, leki powodujące wydłużenie odstępu QT, leki moczopędne, adrenokortykosteroidy lub korzeń lukrecji powinni skonsultować się z lekarzem przed zastosowaniem produktu.

Jak wszystkie środki przeczyszczające kora kruszyny nie powinna być stosowana przez pacjentów cierpiących z powodu zaklinowania stolca, niezdiagnozowanych, ostrych lub uporczywych dolegliwości ze strony układu pokarmowego, np. bóle brzucha, nudności, wymioty, chyba że lekarz zaleci inaczej. Objawy te mogą być oznaką potencjalnej lub istniejącej niedrożności jelit.
W przypadku codziennej potrzeby stosowania środków przeczyszczających należy skonsultować się z lekarzem. Należy unikać długotrwałego stosowania środków przeczyszczających.

Jeśli kontaktowe środki przeczyszczające stosowane są dłużej niż jest to zalecane, może dojść do zaburzenia czynności jelit i rozwoju uzależnienia od tych środków. Przetwory z kory kruszyny powinny być stosowane tylko wówczas jeśli efekt terapeutyczny nie może być osiągnięty poprzez zmianę diety lub stosowanie środków powodujących zmiękczenie stolca.

W przypadku stosowania przetworów z kory kruszyny u osób nietrzymających stolca, odzież lub środki higieny osobistej powinny być zmieniane dużo częściej w celu ograniczenia kontaktu skóry z fekaliami.

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek stosowanie przetworów z kory kruszyny może spowodować zaburzenia równowagi elektrolitowej.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Ze względu na zawartość antranoidów długotrwałe stosowanie (nadużywanie) kory kruszyny może spowodować utratę jonów potasowych (hipokaliemię) i prowadzić do nasilenia działania glikozydów nasercowych oraz interakcji z lekami przeciwarytmicznymi, lekami przywracającymi rytm zatokowy (np. chinidyna) oraz lekami wpływającymi na wydłużenie odstępu QT.
Jednoczesne stosowanie innych leków mogących powodować hipokaliemię (np. diuretyków, adrenokortykosteroidów lub produktów zawierających korzeń lukrecji) może nasilić zaburzenia równowagi elektrolitowej.

Produkt leczniczy nie powinien być stosowany z innymi lekami przeczyszczającymi oraz lekami przeciwbiegunkowymi.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

<u>Ciąża</u>
Brak doniesień, które wskazywałyby na występowanie niepożądanych działań lub szkodliwego wpływu na przebieg ciąży lub na płód w przypadku stosowania kory kruszyny w zalecanych dawkach.

W związku z tym, iż istnieją dane doświadczalne dotyczące działań genotoksycznych kilku antranoidów, takich jak: emodyna, frangulina, chryzofanol oraz fiscjon, nie zaleca się stosowania podczas ciąży.

Karmienie piersią
Nie zaleca się stosowania kory kruszyny w okresie karmienia piersią ze względu na niewystarczające dane dotyczące przenikania jej metabolitów do mleka matki. Po podaniu doustnym innych pochodnych antrachinowych (antrazwiązków) w mleku stwierdza się niewielkie ilości aktywnych metabolitów, takich jak reina. Nie obserwowano efektu przeczyszczającego u karmionych piersią niemowląt.

Płodność
Brak danych.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Nie ma wpływu.

4.8 Działania niepożądane

Mogą wystąpić reakcje nadwrażliwości: świąd, pokrzywka, miejscowa lub uogólniona wysypka.

Kora kruszyny może powodować bóle i skurcze w obrębie jamy brzusznej oraz biegunki, w szczególności u pacjentów z zespołem jelita nadwrażliwego. Takie objawy mogą być często wynikiem indywidualnego przedawkowania produktu i w takim przypadku należy zmniejszyć dawkę. Zbyt długie stosowanie kory kruszyny może prowadzić do wystąpienia zaburzeń gospodarki wodno-elektrolitowej oraz prowadzić do wystąpienia białkomoczu i krwiomoczu. Ponadto, przewlekłe stosowanie może spowodować zmiany pigmentacyjne w błonie śluzowej jelita grubego (*Pseudomelanosis coli*), które zazwyczaj ustępują po zaprzestaniu przyjmowania produktu leczniczego.
Przyjmowanie produktu leczniczego może prowadzić do zmiany zabarwienia moczu (żółte lub czerwono-brązowe w zależności od pH moczu), jednak objaw ten nie ma istotnego znaczenia klinicznego.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych
Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Al. Jerozolimskie 181C
02-222 Warszawa
Tel.: + 48 22 49 21 301
Faks: + 48 22 49 21 309
e-mail: ndl@urpl.gov.pl
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Podstawowe objawy przedawkowania lub nadużywania to silny ból w jamie brzusznej oraz ciężka biegunka powodująca utratę wody i elektrolitów, które powinny zostać uzupełnione (biegunka może powodować zwłaszcza utratę potasu). Hipokaliemia może prowadzić do zaburzeń pracy serca oraz do spadku siły mięśniowej, zwłaszcza w sytuacji, gdy w tym samym czasie stosowane są glikozydy nasercowe, diuretyki, adrenokortykosteroidy lub produkty zawierające korzeń lukrecji. Należy prowadzić leczenie podtrzymujące z intensywnym nawadnianiem. Należy monitorować poziom elektrolitów, zwłaszcza potasu. Jest to szczególnie istotne u osób w podeszłym wieku.

Długotrwałe stosowanie wysokich dawek produktów leczniczych zawierających antranoidy może prowadzić do wystąpienia toksycznego zapalenia wątroby.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeczyszczające, kontaktowe, kod ATC: A06AB

Pochodne 1,8 dihydroksyantracenu wywołują efekt przeczyszczający. Glukofranguliny i franguliny są odpowiednio O-diglikozydami oraz O-monoglikozydami, które w większości (wszystkie β-O-glikozydy) nie są rozkładane przez ludzkie enzymy trawienne w górnej części jelita i dlatego nie są wchłaniane w dużych ilościach. Są one przekształcane przez bakterie jelita grubego w aktywne metabolity (emodyno-9-antron).

Mechanizm działania przeczyszczającego kory kruszyny:
1. Pobudzenie perystaltyki jelita grubego, co prowadzi do przyspieszonego pasażu jelitowego.
2. Wpływ na procesy wydzielnicze poprzez dwa współistniejące mechanizmy, tj. hamowanie absorpcji wody i elektrolitów (Na^+, Cl^-) przez komórki nabłonka okrężnicy (efekt antyabsorpcyjny) i wzrost przepuszczalności ścisłych połączeń między komórkami oraz pobudzenie wydzielania wody i elektrolitów do światła jelita grubego (efekt stymulujący wydzielanie), prowadzące do zwiększenia stężeń płynu i elektrolitów w świetle jelita grubego. Wpływ na motorykę jelit jest związany z bezpośrednim pobudzeniem neuronów ściany okrężnicy oraz prawdopodobnie przez działanie prostaglandyn.

Defekacja następuje po upływie 8-12 godzin co spowodowane jest czasem transportu do okrężnicy i przemiany w aktywny związek.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

β-O połączone glikozydy nie są rozkładane przez ludzkie enzymy trawienne i dlatego też nie są wchłaniane w dużych ilościach w górnej części jelita. Są przekształcane przez bakterie jelita grubego w aktywne metabolity (emodyno-9-antron). Głównie aglikony antrachinonowe są wchłaniane i metabolizowane do odpowiednich pochodnych glukuronidowych i siarczanowych. Po podaniu doustnym wyciągu z kory kruszyny w moczu wykrywano reinę, emodynę oraz śladowe ilości chryzofanolu.

Po podaniu innych antranoidów, aktywne metabolity, np. reina przechodziły w niewielkich ilościach do mleka matki. Badania na zwierzętach wykazały, że reina w małym stopniu przenika przez łożysko.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Nie ma danych dotyczących toksyczności po podaniu pojedynczej dawki, po podawaniu wielokrotnym, ani też dotyczących toksycznego wpływu na układ rozrodczy i wpływu karcynogennego.
Dane eksperymentalne, głównie pochodzące z badań *in vitro* w teście mutacji powrotnych w *Salmonella typhimurium* w układzie z aktywacją metaboliczną, wykazały istnienie podwyższonego ryzyka genotoksyczności - emodyna, chryzofanol i fiscjon okazały się wywierać słabe działanie mutagenne. Nie stwierdzono działania mutagennego w teście *in vitro* mutacji genowych w komórkach chomika chińskiego (test V79-HGPRT) oraz w teście nieplanowej syntezy DNA w komórkach ssaków *in vitro* (UDS), 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 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 mutacji powrotnych w *Salmonella typhimurium* w układzie z aktywacją metaboliczną oraz w teście naprawy DNA prowadzonych na pierwotnych hepatocytach szczura emodyna, frangulina, wyciąg alkoholowy

z *Rhamnus frangula* oraz ogólnodostępny produkt z kory kruszyny wykazały 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 chromosomowych, test plamkowy myszy oraz testy UDS *in vitro/in vivo*) nie wykazały żadnych zmian genetycznych.

Kolejne, 2-letnie badania z zastosowaniem emodyny, prowadzone na szczurach i myszach obojga płci nie dostarczyły żadnych dowodów na działanie karcynogenne u samców szczurów i samic myszy, 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 antrachinonowe, jednak inne badania nie potwierdziły takiego zagrożenia. Jednakże, stwierdzono również istnienie podwyższonego ryzyka raka okrężnicy w związku z utrzymującymi się zaparciami oraz z niewłaściwymi nawykami żywieniowymi. Konieczne są dalsze badania, aby określić ryzyko działania karcynogennego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Wypełnienie kapsułki:
Pektyna jabłkowa
Skrobia żelowana kukurydziana
Celuloza mikrokrystaliczna
Talk
Magnezu stearynian
Tytanu dwutlenek (E171)

Kapsułka żelatynowa twarda:
Żelaza tlenek żółty
Indygotyna
Żelatyna wołowa

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Brak

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w szczelnie zamkniętym opakowaniu, w temperaturze do 25°C. Chronić przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość pojemnika

Blistry z folii PVC/PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku.
10, 30, 60 lub 90 kapsułek

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA SA
ul. Pelplińska 19
83-200 Starogard Gdański

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 10346

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 07.04.2004 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 22.04.2014 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

16.10.2019 r.

SmPC zgodne z Decyzją Prezesa URPLWMiPB
nr UR/ZM/0468/19 z dn. 16.10.2019 r.