

FICHA TÉCNICA PROPUESTA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

NICO-HEPATOCYN comprimidos recubiertos

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene:

Principios activos

- 40,00 mg de zumo concentrado y desecado de hojas de *Aloe capensis* (Aloe del cabo), conteniendo entre 9.5 mg y 11.6 mg de derivados hidroxiantracénicos
- 75,00 mg de extracto seco de hoja de *Cynara scolymus* L. (Alcachofa) (relación hoja/extracto 5-6,25:1), conteniendo entre 0,3% y 0,6% del Cinarina

Disolvente de extracción: agua

- 50,00 mg de extracto seco de hoja de *Peumus boldus* MOL. (Boldo) (relación hoja/extracto 5,0:1), conteniendo entre 0,03 % y 0,07 % de boldina

Disolvente de extracción: agua purificada

- 50,00 mg de polvo de corteza de tronco *Rhamnus purshianus* D.C. (Cáscara Sagrada), conteniendo entre 4 y 5 mg de heterósidos hidroxiantracénicos)

Excipientes con efecto conocido:

Lactosa, 137,00 mg

Almidón de maíz pregelatinizado, 40 mg

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Comprimidos recubiertos.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de corta duración del estreñimiento ocasional.

Este medicamento está indicado en adultos.

4.2 Posología y forma de administración

Vía oral.

Posología

Adultos: 2 comprimidos en una dosis única por la noche, que pueden tomarse antes o después de las comidas.

Forma de administración

Se debe tomar abundante agua mientras dure el tratamiento.

Cada comprimido contiene entre 13.5 y 16.6 mg de derivados hidroxiantracénicos.

La duración recomendada del tratamiento será de 6 días como máximo. En general, es suficiente tomar dos o tres veces el medicamento en la semana.

Si los síntomas persisten después de 4 días de tratamiento, debe consultarse al médico o farmacéutico.

El efecto laxante se produce unas 6-12 horas después de la administración oral, por lo que se recomienda la toma de los comprimidos 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)

4.3 Contraindicaciones

Este medicamento está contraindicado en las situaciones siguientes:

- 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 (rectocolitis ulcerosa, enfermedad de Crohn), síndromes dolorosos abdominales de causa indeterminada, trastornos metabólicos hídricos y electrolíticos, obstrucción del conducto biliar, piedras en la vesícula, trastornos graves del hígado, colecistitis.
- Niños menores de 12 años.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Por contener extracto de cáscara sagrada y de aloe, 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 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, un tratamiento prolongado con laxantes del tipo estimulante podría derivar en una función intestinal disminuida y una situación de dependencia del uso regular de laxantes.

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) y 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.

Cuando se administran preparados de cáscara sagrada y aloe a pacientes incontinentes, se debe tener mayor cuidado en el cambio de pañales para evitar el contacto con las heces.

Advertencias sobre excipientes

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

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 Embarazo y lactancia

Embarazo

No existe hasta la fecha, información sobre efectos malformativos o de toxicidad en el feto a las dosis recomendadas. Sin embargo, experimentalmente se ha observado riesgo genotóxico de algunos principios antracénicos como la emodina, aloe-emodina, frángulina, crisofanol y fisción, por lo que no se debe utilizar este medicamento durante el embarazo.

Lactancia

No se recomienda el uso de este medicamento durante la lactancia ya que no hay datos suficientes sobre la excreción de sus metabolitos a la leche materna.

Tras su administración, otros derivados antracénicos, metabolitos activos, como la reina, se excretan a la leche materna en pequeñas cantidades. No se ha reportado efecto laxante en lactantes.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se ha descrito.

4.8 Reacciones adversas

Debido sus principios activos, se pueden producir reacciones de hipersensibilidad.

Los preparados de cáscara y aloe pueden producir dolor abdominal, espasmos y deposiciones líquidas, especialmente en pacientes con colon irritable. Sin embargo, estos síntomas pueden ocurrir generalmente 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 del 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 puede producirse la coloración de la orina de amarillo-rojo-marrón (pH dependiente) por la presencia de metabolitos, pero no tiene importancia clínica.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las 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 comunicar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano. Website: www.notificaRAM.es

4.9 Sobredosis

En caso de sobredosificación accidental o abuso, se puede producir dolor abdominal, espasmos y diarrea grave con pérdidas de agua y electrolitos que deben ser restablecidos.

La diarrea puede causar una pérdida importante de potasio que puede resultar en alteraciones cardíacas y debilidad muscular, especialmente con la toma simultánea de glucósidos cardíacos, diuréticos, corticosteroides, o raíz de regaliz. El tratamiento es sintomático, basándose en reposición generosa de fluidos. Los electrolitos, especialmente de potasio, deben monitorizarse. Estos síntomas pueden ser más acusados en ancianos.

La ingestión crónica de medicamentos con compuestos antranoides puede ocasionar hepatitis tóxica.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: 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-dihydroxiantracénicos producen un efecto laxante.

Los cascarósidos A y B son mezcla de antrona-C y O-glucósidos, los cascarósidos C, D, E y F son 8-O- β -glucósidos; asimismo, los aloinósidos y aloinas son, respectivamente, C,O-diglicósidos y C-glicósidos; todos ellos acceden inalterados hasta el colon donde son hidrolizados por la flora bacteriana. Las antraquinonas liberadas se reducen y constituyen las formas activas (emodin-9-antrona y aloe-emodina-9-antrona).

Se proponen dos mecanismos de acción diferentes de estos derivados hidroxiantracénicos:

- Una acción sobre la motilidad intestinal por aumento de los movimientos pendulares de segmentación y del peristaltismo, resultando una aceleración del tránsito. Los derivados antracénicos son responsables de la liberación de varios mediadores como la serotonina y la histamina. La serotonina es el neurotransmisor que estimula las interneuronas reguladoras de los movimientos intestinales. El aumento de su tasa, provoca una elevación de la frecuencia y eficacia de las contracciones intestinales.

La histamina actúa directamente sobre los movimientos musculares, mediante dos mecanismos: regula la liberación de las prostaglandinas E₂, que al igual que la serotonina aumentan la actividad de los músculos intestinales. Además la presencia de histamina provoca una vasodilatación local rápida y un aumento de la permeabilidad capilar con hinchamiento de la mucosa, “efecto irritante”.

- Por otro lado, la acción directa de los derivados antracénicos bloquea el funcionamiento normal de la bomba Na⁺-K⁺-ATPasa provocando una inhibición de la resorción del agua, del sodio y del cloro y un aumento de la secreción de potasio a nivel de la mucosa intestinal. El agua permanece en la luz intestinal aumentando la hidratación y volumen de las deposiciones, factor que favorece la eliminación.

La defecación se produce entre 6 y 12 horas después de la administración, debido al tiempo necesario para el transporte de los profármacos hasta el colon y posterior metabolización a compuestos activos.

El boldo contiene, principalmente, aceite esencial (rico en hidrocarburos monoterpénicos y en monoterpenos), flavonoides (ramnetol, isoramnetol, kenferol) y alcaloides (boldina, mayoritariamente).

El boldo ha demostrado un efecto colagogo/colerético al aumentar la producción de bilis; además, mejora la funcionalidad hepática y parece presentar cierto efecto protector del hepatocito. Por otro lado, el boldo y su principal constituyente, la boldina, han demostrado en animales un efecto laxante y, en estudios *in vitro*, han ejercido un efecto relajante del íleo de rata.

La defecación se produce entre 6 y 12 horas después de la administración, debido al tiempo necesario para el transporte del profármaco hasta el colon y posterior metabolización a compuestos activos.

Los componentes principales de la alcachofa son ácidos fenólicos derivados del ácido cinámico (el componente fundamental es la cinarina, además ácido clorogénico, neoclorogénico, criptoclorogénico, cafeico, cafeilquínico, dicafeilquínico); flavonoides (escolimósido, luteolin-7 β -D-glucósido y luteolin-4 β -D-glucósido); aceites volátiles (Sesquiterpenos, tales como, β -selineno and cariofileno; también, eugenol y fenilacetaldehído, decanal, oct-1-en-3-ono hex-1-en-3-ono, y no-trans-2-enal). Otros componentes. Fitoesteroles (taraxasterol y β -taraxasterol), taninos, ácidos glicólico y glicérico, azúcares, inulina, enzimas, tales como, peroxidasas, cinaropicrina y otras lactones sesquiterpénicas (grosheimina, cinarotriol).

La cinarina tiene propiedades coleréticas y colagogas, es decir, estimula la producción de bilis en el hígado y facilita posteriormente su vaciado en la vesícula biliar, lo que favorece la digestión de las grasas.

Por otra parte, la cinarina también tiene propiedades diuréticas, utilizándose para estimular la diuresis y, por tanto, la eliminación de agua, cloruros, urea y colesterol.

Además, la alcachofa posee otras muchas propiedades, tales como, efecto antioxidante, capacidad hepatoprotectora, cualidades sedantes del tracto gastrointestinal y efectos hipocolesterolémicos. Los componentes flavonoides (luteolin) tienen acreditado su efecto antioxidante; el extracto de hoja de alcachofa inhibe la biosíntesis de colesterol; los efectos gastrointestinales de la alcachofa y que incluyen acciones beneficiosas sobre alimentos digestivos y dispépticos, sobre la pérdida de apetito y sobre problemas de la vesícula biliar, son producidos por los flavonoides y el ácido cafeilquínico. Los oligosacáridos que contienen fructosa presentes en la alcachofa pueden comportarse como prebióticos intestinales

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Los heterósidos antracénicos no se absorben ni son hidrolizados por enzimas a nivel de intestino delgado. Acceden inalterados hasta el colon donde son hidrolizados por los enzimas β -glucosidasas de la flora intestinal. Las antraquinonas liberadas se reducen y constituyen en metabolitos activos (principalmente emodin-9-antrona). Las agliconas antraquinónicas son absorbidas y se eliminan principalmente como derivados glucurónidos y sulfatos.

Los aloinósidos, aloínas e hidroxialoínas del aloe pasan directamente al intestino delgado donde se metabolizan por enzimas bacterianas (viz. *Eubacterium* sp. cepa BAR) a antronas activas, principalmente aloe-emodin-9-antrona.

No se sabe hasta qué punto se absorbe la aloe-emodin-9-antrona. Sin embargo, por ejemplo en el caso del sen las experiencias realizadas en animales con rein-antrona marcada, administrada directamente en el ciego, muestran que sólo se absorbe una pequeña cantidad de rein-antronas (menos de un 10%).

El metabolismo sistémico de los antranoides libres depende de los anillos que los constituyan. En el caso de

aloe-emodina, los experimentos animales han mostrado que al menos el 20.-25% de la dosis oral es absorbida. La biodisponibilidad de aloe-emodina es muy inferior a su absorción, ya que es rápidamente oxidada a reína y a metabolitos desconocidos, o conjugada.

Tras la administración de otros antranoides, metabolitos activos como reína pasan a leche materna. Estudios experimentales en animales han mostrado que el paso de reína a través de la placenta es reducido.

Los datos sobre la farmacocinética de boldo son limitados. Los estudios en animales muestran que la boldina se absorbe rápido y se elimina en orina tras una administración oral. La boldina se concentra preferentemente en el hígado.

Los datos sobre la farmacocinética de la alcachofa son limitados. En estudios con voluntarios sanos se ha observado que tras la administración de extracto de hoja de alcachofa se detecta el flavonoide luteolina (LUT) y cinco metabolitos hidroxicinamatos, así como metabolitos de los ácidos cafeoalquínicos.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

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

No se han observado mutaciones genéticas en ensayos realizados sobre células de mamíferos, aunque la emodina ha manifestado cierto potencial genotóxico en diferentes sistemas celulares *in vitro*.

Los ensayos mutagénesis *in vivo* para aloe-emodina fueron negativos.

En el *Salmonella/microsome mutagen test* *in vitro* y en el *DNA repair test* de hepatocitos primarios de rata, emodina y frangulina mostraron incremento dosis-dependiente en la mutación.

No se han observado efectos teratógenos ni feto tóxicos en ratas tras la administración de tratamiento oral con extractos de aloe (hasta 1000 mg/kg) o aloína A (hasta 200 mg/kg).

Algunos ensayos *in vitro* muestran genotoxicidad de aloe-emodina. Se obtuvieron resultados positivos 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, aunque se indujo síntesis de DNA (UDS) y transformación celular.

No se observó toxicidad específica en ratones cuando se les administró por vía oral hasta 50 mg/kg al día de aloe durante 12 semanas y hasta 60 mg/kg al día de aloína durante 20 semanas

Algunos estudios experimentales realizados *in vitro* con emodina, aloe-emodina, crisofanol y fisción 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*) no se observaron efectos mutágenos para crisofanol y fisción, sin embargo, la emodina se mostró altamente mutagénica.

En el ensayo UDS la emodina demostró ser inductor 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 antranoides (sen) no mostraron evidencia de alteración genética.

En estudios *in vivo* (ensayo de micronucleos en células de médula ósea de ratones NMRI; ensayo de aberración cromosómica en células de médula ósea de ratas Wistar; mouse spot test [DBA/2J x NMRI]) con aloe-emodina no se encontraron signos de actividad mutagénica.

Estudios con emodina de dos años de duración en ratas y ratones macho y hembra 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.

La exposición en ratas en la dieta, durante 56 días a grandes dosis de heterosidos antraquinónicos de cáscara no provocó la aparición de focos aberrantes ocultos (Aberrant crypt foci, ACF) o incremento de éstos de los inducidos por 1,2 dimetilhidrazina (DMH). Sin embargo, en ratas tratadas con DMH y altas dosis de heterosidos antraquinónicos la media en número de códigos aberrantes por foco, considerada un marcador de predicción de tumores, fue superior a la de las ratas tratadas con DMH sólo.

En ratas tratadas con 140 y 420 mg/kg de cáscara (sóla o en combinación) y Azoximetano (AOM) durante 13 semanas, no se observó desarrollo de ACF, ni tumores y no se modificó el número de focos y tumores inducidos por azoximetano sólo.

Se ha estudiado si el uso de laxantes es un factor de riesgo de cáncer colorectal, pero los resultados con respecto a los laxantes de tipo antraquinónico son controvertidos. Se considera que el estreñimiento en sí mismo puede ser un factor de riesgo y fundamentalmente los hábitos en la alimentación. Estos aspectos han de ser estudiados más profundamente para poder determinar si hay riesgo de carcinogenicidad.

Se han realizado ensayos con extractos seco etanólico de hoja de boldo y boldina administrada por vía oral a ratas preñadas. Los resultados muestran alteraciones anatómicas en los fetos y algunos casos de aborto a dosis elevadas.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Almidón pregelatinizado NF 1500

Estearato de magnesio

Lactosa monohidrato

Silice precipitada anhidra

SEPIFILM® LP770 BLANCO (compuesto de hipromelosa, celulosa microcristalina, ácido esteárico y dióxido de titanio)

SEPIFILM® LP 010 (compuesto de hidroxipropilmetilcelulosa, celulosa microcristalina y ácido esteárico)

SEPISPERSE® ROJO AP5219 (compuesto de propilenglicol, hidroxipropilmetilcelulosa, dióxido de titanio y eritrosina (laca de aluminio))

6.2 Incompatibilidades

No se han descrito

6.3 Periodo de validez

4 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

No necesita condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Envases conteniendo 30 ó 60 comprimidos recubiertos, según presentación.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

URIACH-AQUILEA OTC, S.L.
Av. Camí Reial 51-57
08184 Palau-solità i Plegamans
(Barcelona-España)

8. NUMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Nº Reg. AEMPS: 6726

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN

01/07/1945

10. FECHA DE LA REVISION DEL TEXTO:

Diciembre 2013