

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**Agiolax Madaus**

Wirkstoffe: Indische Flohsamen/Indische Flohsamenschalen/Tinnevely-Sennesfrüchte 2,60 g/0,11 g/0,34 – 0,66 g pro 5 g Granulat Granulat

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoffe:

5 g Granulat (= 1 Messlöffel bzw. 1 Beutel) enthalten:

Indische Flohsamen	2,60 g
Indische Flohsamenschalen	0,11 g
Tinnevely-Sennesfrüchte	0,34–0,66 g

entsprechend 15 mg Hydroxyanthracen-Derivaten berechnet als Sennosid B.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Granulat

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Zur kurzfristigen Anwendung bei Verstopfung (Obstipation).

4.2 Dosierung, Art und Dauer der AnwendungDosierung

Die maximale Tagesdosis an Hydroxyanthracen-Derivaten beträgt 30 mg. Dies entspricht im Durchschnitt 10 g (= 2 Messlöffel bzw. 2 Beutel) **Agiolax Madaus** Granulat.

Dosierungen für Erwachsene und Jugendliche über 12 Jahre:

1 mal täglich werden 1–2 Messlöffel (bzw. 1–2 Beutel) **Agiolax Madaus** Granulat mit viel Flüssigkeit nach dem Abendessen eingenommen.

Die individuell richtige Dosierung ist die geringste, die erforderlich ist, um einen weichgeformten Stuhl zu erhalten.

Kinder

Agiolax Madaus darf bei Kindern im Alter bis 12 Jahren nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Art und Dauer der Anwendung

Das Granulat wird mit reichlich Flüssigkeit (¼ Liter) unzerkaut hinuntergeschluckt.

Nach der Einnahme von anderen Arzneimitteln sollte ein Abstand von ½ – 1 Stunde eingehalten werden.

Agiolax Madaus wird am besten abends eingenommen. Die Wirkung tritt nach ca. 8–12 Stunden ein. Das Abführmittel soll nicht länger als 1–2 Wochen oder in höheren Dosen eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe, Pfefferminzöl oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. Krankhafte Stenosen im Magen-Darm-Trakt sowie der Speiseröhre, Ileus und/oder Darmatonie, entzündliche Darmerkrankungen wie z. B. Morbus Crohn, Colitis ulcerosa, Appendizitis, abdominale Schmerzen unbekannter Ursache, Schluckstörungen,

schwere Dehydratation mit Wasser- und Elektrolytverlusten, Kinder unter 12 Jahren, schwer einstellbarer Diabetes mellitus.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bei gleichzeitiger Einnahme von Herzglykosiden, Antiarrhythmika, Arzneimitteln, die zu einer QT-Verlängerung führen können, Diuretika, Adrenokortikoiden oder Süßholzwurzel sollte **Agiolax Madaus** nur unter ärztlicher Kontrolle angewendet werden.

Wie alle Abführmittel sollte **Agiolax Madaus** ohne Rücksprache mit einem Arzt nicht eingenommen werden von Patienten, die an Koprostase (Kotstauung) und undiagnostizierten akuten oder persistierenden Magen-Darm-Beschwerden wie z. B. Bauchschmerzen, Übelkeit und Erbrechen leiden, weil diese Symptome Anzeichen für einen drohenden oder bestehenden Ileus sein können.

Falls Abführmittel jeden Tag benötigt werden, sollte die Ursache der Verstopfung ermittelt werden. Eine längerfristige Einnahme von Laxantien (länger als 2 Wochen) sollte vermieden werden.

Wenn Abführmittel länger als über den vorgeschriebenen Behandlungszeitraum eingenommen werden, kann dies zu einer Verschlechterung der Darmfunktion und zu einer Abhängigkeit von Abführmitteln führen. **Agiolax Madaus** sollte nur dann eingenommen werden, wenn die Verstopfung durch eine Ernährungsumstellung oder die Einnahme von Quellstoffpräparaten nicht zu beheben ist.

Sofern **Agiolax Madaus** bei inkontinenten Erwachsenen angewendet wird, sollten Patient und Pflegepersonal darüber informiert werden, die Vorlage regelmäßig zu wechseln, um einen längeren Hautkontakt mit dem Kot zu vermeiden.

Patienten mit Nierenerkrankungen sollten besonders auf mögliche Störungen im Elektrolythaushalt achten.

Um das Risiko eines Ileus zu senken, sollten Medikamente, die die Darmbewegung hemmen (z. B. Opiate), nur unter ärztlicher Aufsicht zusammen mit **Agiolax Madaus** eingenommen werden.

Agiolax Madaus enthält Sucrose (Zucker). Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz, Glucose-Galactose-Malabsorption oder Sucrase-Isomaltase-Mangel sollten **Agiolax Madaus** nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bei chronischem Gebrauch/Missbrauch ist durch Kaliummangel eine Verstärkung der Wirkung von Herzglykosiden sowie eine Interaktion mit Antiarrhythmika und Arzneimitteln, die zur Kardioversion eingesetzt werden (z. B. Chinidin), sowie mit Arzneimitteln, die zu einer QT-Verlängerung führen können, möglich. Die Kaliumverluste können durch die gleichzeitige Anwendung von Diuretika, Adrenokortikoiden oder Süßholzwurzel verstärkt werden.

Die Aufnahme von gleichzeitig eingenommenen Arzneimitteln wie Mineralien, Vitaminen (Vitamin B12), Herzglykosiden, Cumarin-abkömmlingen, Carbamazepin und Lithium kann verzögert werden. Daher sollte zwischen der Einnahme von **Agiolax Madaus** und anderen Arzneimitteln immer ein zeitlicher Abstand von ½ bis 1 Stunde eingehalten werden.

Die gleichzeitige Einnahme von **Agiolax Madaus** mit Schilddrüsenhormonen bedarf der ärztlichen Überwachung, da die Dosis der Schilddrüsenhormone eventuell angepasst werden muss.

Diabetiker sollten ebenfalls ärztlich überwacht werden, da eine Anpassung der anti-diabetischen Behandlung erforderlich sein kann.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Es liegen keine hinreichenden und kontrollierten Studien zu einer Anwendung von **Agiolax Madaus** bei Schwangeren vor. Weitergehende Erfahrungen an schwangeren Frauen deuten nicht auf ein Fehlbildungsrisiko oder eine fetale/neonatale Toxizität der Wirkstoffe hin, wenn **Agiolax Madaus** entsprechend der Dosierungsanleitung eingenommen wird. Es liegen keine ausreichenden tierexperimentellen Studien in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität vor (s. Abschnitt 5.3).

Aus Vorsichtsgründen soll eine Anwendung von **Agiolax Madaus** während des ersten Trimenon vermieden werden. Ansonsten sollte **Agiolax Madaus** nur dann zeitweise angewendet werden, wenn durch eine Verhaltens- oder Ernährungsumstellung oder durch die Einnahme von Quellstoffen die Verstopfung nicht zu beheben ist.

Es ist nicht bekannt, ob Bestandteile aus den arzneilich wirksamen Bestandteilen oder ihre Metabolite in die Muttermilch übergehen. Aktive Metaboliten, wie Rhein, gehen in geringen Mengen in die Muttermilch über. Ein Risiko für das Neugeborene kann nicht ausgeschlossen werden. **Agiolax Madaus** soll während der Stillzeit nicht angewendet werden.

Adäquate Untersuchungen mit **Agiolax Madaus** zur Fertilität liegen nicht vor.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Agiolax Madaus hat keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig:	≥ 1/10
Häufig:	≥ 1/100 bis < 1/10
Gelegentlich:	≥ 1/1.000 bis < 1/100
Selten:	≥ 1/10.000 bis < 1/1.000
Sehr selten:	< 1/10.000
Nicht bekannt:	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Es können Überempfindlichkeitsreaktionen wie Pruritus, Urtikaria, lokales oder generalisiertes Exanthem, Rhinitis, Konjunktivitis, Bronchospasmus und in einigen Fällen ein anaphylaktischer Schock auftreten.

Auch kann es zu Blähungen, Bauchschmerzen und -krämpfen sowie zu Durchfällen kommen, insbesondere bei Patienten mit einem Reiz-Darm-Syndrom. Diese Beschwerden treten aber im Allgemeinen als Folge einer individuellen Überdosierung auf, so dass in diesen Fällen die Dosierung vermindert werden muss.

Vor allem bei ungenügender Flüssigkeitszufuhr können Bauchauftreibungen auftreten, und es besteht die Gefahr eines Ileus, einer Ösophagusobstruktion sowie des Stuhlverhaltens. Die Häufigkeit dieser Nebenwirkungen ist auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar.

Lang anhaltender Gebrauch kann zu Störungen des Wasser- und Elektrolythaushaltes führen mit Folge von Albuminurie und Hämaturie. Weiterhin kann eine Verfärbung der Darmschleimhaut (Pseudomelanosis coli) auftreten, die sich nach Absetzen des Präparates in der Regel zurückbildet.

Abbauprodukte der Sennesfrüchte können zu einer harmlosen Rot-Braun-Verfärbung des Harns führen.

Bei entsprechend sensibilisierten Patienten können durch Pfefferminzöl Überempfindlichkeitsreaktionen (einschließlich Atemnot) ausgelöst werden.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Bundesinstitut für
Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3
D-53175 Bonn
Website: www.bfarm.de

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Als Hauptsymptome bei Überdosierung oder Missbrauch von stimulierenden Laxantien können schmerzhafte Darmkrämpfe und schwere Durchfälle auftreten mit der Folge von Wasser- und Elektrolytverlusten, die ersetzt werden sollten.

Durchfall kann insbesondere Kaliummangel verursachen. Kaliummangel kann zu kardialen Funktionsstörungen und Muskelasthenie führen, insbesondere bei gleichzeitiger Einnahme von Herzglykosiden, Diuretika, Adrenokortikosteroiden und Süßholzwurzel.

Eine Überdosierung von Quellstoffen wie Indische Flohsamen kann zu abdominalen Beschwerden, Blähungen und Darmobstruktion führen.

Als unterstützende Behandlung sollten größere Flüssigkeitsmengen aufgenommen werden. Der Elektrolytspiegel, insbesondere der Kaliumspiegel, sollte überwacht werden.

Dies ist bei älteren Patienten besonders wichtig.

Chronische Überdosierung von Anthranoidhaltigen Arzneimitteln kann zu toxischer Hepatitis führen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Laxanzien

ATC-Code: A06AB56

Die Quell- und Füllstoffe aus Plantago-ovata-Samen und -Samenschalen (Indischer Flohsamen, Indische Flohsamenschalen) fördern auf physiologische Weise die Darmpassage, indem sie durch ihre Wasserbindungskapazität und Quellung das Stuhlvolumen vergrößern und reflektorisch über einen Dehnungsreiz die Darmpassage beschleunigen. Durch Quellung der Schleimstoffe wird eine Stuhlerweichung und Verbesserung der Gleitfähigkeit erreicht.

Die Wirkung der Plantago-ovata-Drogen auf die Kolonmotilität wird unterstützt durch Sennoglykoside (Sennoside) aus Sennesfrüchten.

1,8-Dihydroxyanthracen-Derivate haben einen laxierenden Effekt. Dieser beruht bei den Sennosiden bzw. ihrem aktiven Metaboliten im Dickdarm, Rheinanthron, vorwiegend auf einer Beeinflussung der stationären und einer Stimulierung der propulsiven Kontraktionen. Daraus resultieren eine beschleunigte Darmpassage und aufgrund der verkürzten Kontaktzeit eine Verminderung der Flüssigkeitsresorption. Zusätzlich werden durch eine Stimulierung der aktiven Chloridsekretion Wasser und Elektrolyte sezerniert. Für den Eintritt des Wirksamwerdens der Anthracen-Derivate ist mit etwa 8–12 Stunden zu rechnen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Systemische Untersuchungen zur Kinetik von Drogenzubereitungen fehlen, jedoch ist davon auszugehen, dass die in der Droge enthaltenen Aglyka bereits im oberen Dünndarm resorbiert werden.

Die β -glykosidisch gebundenen Glykoside sind Prodrugs, die im oberen Magen-Darm-Trakt weder gespalten noch resorbiert werden. Sie werden im Dickdarm durch bakterielle Enzyme zu Rheinanthron abgebaut. Rheinanthron ist der laxative Metabolit. Die systemische Verfügbarkeit von Rheinanthron ist sehr gering. Im Tierexperiment werden im Urin < 5 % in Form der oxidierten, teils konjugierten Produkte Rhein und Sennidine ausgeschieden.

Der größte Teil des Rheinanthrons (> 90 %) wird in den Fäces an den Darminhalt gebunden und in Form von polymeren Verbindungen ausgeschieden. Aktive Metaboliten, wie Rhein, gehen in geringen Mengen in die Muttermilch über. Tierexperimentell ist die Plazentagängigkeit von Rhein äußerst gering.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die präklinischen Daten zu **Agiolax Madaus** sind unvollständig. Aufgrund der langjährigen medizinischen Erfahrung liegt eine genügend nachgewiesene Anwendungssicherheit am Menschen vor. Im AMES-Test ergaben sich keinerlei Hinweise auf ein relevantes mutagenes Potential von Flohsamen. Für Sennesfrüchte liegen nur unvollständige Daten zur Mutagenität vor.

Während für Flohsamen/Flohsamenschalen keine Untersuchungen zur Kanzerogenität vorliegen, liegt zu Sennesfrüchten eine Sennesextrakt Kanzerogenitätsstudien an Ratten vor. Orale Dosierungen bis zu 300 mg/kg KG über 104 Wochen führten in beiden Geschlechtern gegenüber der Kontrolle zu keiner Erhöhung der Tumorraten. Die untersuchte Droge enthielt 1,83 % Sennoside A–D (berechnet als Summe der einzelnen bestimmten Verbindungen), entsprechend ca. 1,59 % rechnerisch ermitteltem potentielltem Gesamt-Rhein, 0,11 % potentielltem Aoe-Emodin und 0,014 % potentielltem Emodin.

Die Untersuchungen an Tieren sind unzureichend in Bezug auf Reproduktionstoxikologie.

In der Literatur liegen darüber hinaus Daten für Zubereitungen aus Sennes oder daraus isolierte Inhaltsstoffe, z. B. Rhein, Sennosid A und B vor und zu Flohsamen vor.

Subakute/chronische Toxizität

In einer 90-Tage-Studie erhielten Ratten 100 bis 1500 mg/kg KG Sennesfrüchte mit Konzentrationen von 1,83 % Sennosid A–D, 1,6 % potentielltem Rhein, 0,11 % potentielltem Aloe-Emodin und 0,014 % potentielltem Emodin. Es wurden geringfügige Epithelhyperplasien des Dickdarms, hyperplastische Läsionen des Vormagenepithels, eine dosisabhängige tubuläre Basophilie und eine Epithelhypertrophie der Nieren ohne Funktionseinschränkung, sowie dunkle Verfärbungen der Nierenoberfläche beobachtet. Diese Erscheinungen waren weitestgehend reversibel. Der NOEL-Wert konnte in dieser Studie nicht bestimmt werden.

Sennoside wurden bei Hunden bis zu einer Dosis von 500 mg/kg KG über 4 Wochen und bei Ratten bis zu einer Dosis von 100 mg/kg KG über 6 Monate auf ihre Toxizität getestet. Es war keine toxische Aktivität erkennbar.

In Studien bis zu 13 Wochen (drei 28-Tage-Studien; eine 13-Wochen Studie) erhielten Ratten Flohsamenschalen (bis zu 10 % in der Nahrung). Die Aufnahme betrug 3,876 bis 11,809 g/kg/Tag. Während Effekte auf Serumprotein, Albumin, Globulin, Eisenbindungskapazität, Calcium, Kalium, Cholesterin und die Aktivität von Aspartattransaminase und Alanintransaminase bei hohen Dosierungen beobachtet wurden, legt das Fehlen einer erhöhten Eiweißausscheidung im Urin und Wirkungen auf das Wachstum oder die Nahrungsaufnahme nahe, dass Flohsamenschalen keinen Einfluss auf den Proteinmetabolismus haben. Da die Aufnahme von Flohsamenschalen eher gering ist, wurden die histopathologischen Kontrollen auf den Gastrointestinaltrakt, Leber, Nieren und schwerwiegende Läsionen bei

schränkt, ohne dass behandlungsbedingte Effekte gesehen wurden.

Reproduktionstoxizität

Es gab keinen Hinweis auf eine embryonale, teratogene oder foetotoxische Wirkung bei Ratten oder Kaninchen nach oraler Behandlung mit Sennosiden. Außerdem waren weder Auswirkungen auf die postnatale Entwicklung junger Ratten, noch auf das Aufzuchtverhalten der Muttertiere und auf die Fertilität männlicher und weiblicher Ratten zu beobachten. Daten für pflanzliche Zubereitungen sind nicht verfügbar.

Flohsamenschalen wurden in einer Studie zur Fertilität und embryo-fetale und pre-/postnatalen Entwicklung (2-Generationen-Studie; 0, 1, 2,5, 5 % (w/w) der Nahrung) an Ratten verfüttert. Der NOAEL (Fertilität; fetale Entwicklung und Teratogenese) betrug 5 % der Nahrung, während der NOAEL bezogen auf das Wachstum und die Entwicklung der Jungtiere mit 1 % der Nahrung angegeben (Verringerung des Gewichtes der Jungtiere).

Mutagenes und kanzerogenes Potential

Mit einem wässrigen Extrakt aus Tinnevely-Sennesfrüchten wurden verschiedene Tests auf Mutagenität/Genotoxizität durchgeführt. Während in zwei in-vitro-Tests (AMES-Test, Chromosomenaberrationstest) positive Ergebnisse gefunden wurden, verliefen ein weiterer in-vitro-Test (HPGRT-Test) und ein in-vivo-Test (Mikronukleus-Test) negativ.

Aloe-Emodin, Emodin, sowie Rhein in hohen Konzentrationen, waren in in-vitro-Tests mutagen, die Sennoside A und B ergaben einen negativen Befund.

Männlichen und weiblichen Ratten wurde ein spezifizierter Sennesextrakt über einen Zeitraum von 2 Jahren oral verabreicht; es wurden keine kanzerogenen Effekte beobachtet. Der Extrakt enthielt ungefähr 40,8 % Anthranoid; davon entfallen 35 % auf die Sennoside, die ungefähr einer Menge von 25,2 % potentiellem Rhein, 2,3 % potentiellem Aloe-Emodin und 0,007 % potentiellem Emodin und 142 ppm freiem Aloe-Emodin und 9 ppm freiem Emodin entsprechen. Des Weiteren ergab eine 2-Jahres-Studie mit Emodin an männlichen und weiblichen Ratten und Mäusen keinen Hinweis auf eine kanzerogene Aktivität bei männlichen Ratten und weiblichen Mäusen; allerdings waren die Ergebnisse bei weiblichen Ratten und männlichen Mäusen nicht eindeutig.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Talkum, Arabisches Gummi, Farbstoff E 172, Hartparaffin, Dickflüssiges Paraffin, Kümmelöl, Pfefferminzöl, Salbeiöl, Sucrose (Zucker). 1 Messlöffel (bzw. 1 Beutel) enthält ca. 1,05 g Sucrose (Zucker) entsprechend 0,09 Broteinheiten (BE).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Beutel 3 Jahre
Dose 2 Jahre

Agiolax Madaus ist nach Anbruch der Dose 6 Monate haltbar.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C aufbewahren (*Beutel*). In der Originalverpackung und nicht über 25 °C aufbewahren (*Dose mit Schraubverschluss*).

Dose nach Gebrauch stets wieder verschließen!

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Originalpackungen mit 6 x 5 g braunem Granulat (Beutel), 100 g [N 1], sowie 150 g [N 2] und 250 g [N 2] braunem Granulat (Dose mit Schraubverschluss).

Der Dose mit Schraubverschluss ist ein Messlöffel (Medizinprodukt CE0481) beige-fügt. Der Hersteller des Medizinprodukt ist: Madaus GmbH.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

MEDA Pharma GmbH & Co. KG
Benzstraße 1
61352 Bad Homburg
Tel.: (06172) 888-01
Fax: (06172) 888-27 40
E-Mail: medinfo@medapharma.de

8. ZULASSUNGSNUMMER

6447.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
18.11.1985

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
08.01.2016

10. STAND DER INFORMATION

Dezember 2019

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Apothekenpflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt