# ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

# ΟΝΟΜΑΣΊΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΎ ΠΡΟΪΌΝΤΟΣ

Agiolax, κοκκία.

# 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΎΝΘΕΣΗ

5 g κοκκίων περιέχουν:

σπέρματα ισπαγούλης (ispaghula seed) 2600 mg

φλοιοί σπερμάτων ισπαγούλης (ispaghula husk) 110 mg

καρποί σέννας (Tinnevelly senna pods) 497,25 mg

(που αντιστοιχεί σε 15mg σεννοσιδών, που υπολογίζονται ως σεννοσίδης B).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

# 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κοκκία.

Λεπτόκοκκα, αρωματισμένα κοκκία καφέ χρώματος.

# 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

## **4.1. Θεραπευτικές ενδείξεις**

Φαρμακευτικό προϊόν φυτικής προέλευσης καλώς καθιερωμένης χρήσης για βραχυχρόνια χρήση σε περιπτώσεις περιστασιακής δυσκοιλιότητας

## **4.2. Δοσολογία και τρόπος χορήγησης**

Για από του στόματος χορήγηση.

Τρόπος χορήγησης:

Το Agiolax πρέπει να τοποθετείται ως έχει στη γλώσσα και να καταπίνεται ολόκληρο με άφθονη ποσότητα υγρού (250 ml), δηλ. νερού, γάλακτος, χυμού φρούτων ή παρόμοιου υγρού, χωρίς να μασιέται ή να θρύπτεται. Στη συνέχεια να λαμβάνονται συνεχώς επαρκείς ποσότητες υγρών. Συνιστάται η λήψη 1-2 λίτρων υγρών ημερησίως.

Δοσολογία:

*Χρήση σε εφήβους, ενήλικες και ηλικιωμένους:*

Να λαμβάνονται μία ή δύο κουταλιές των 5 g μία φορά ημερησίως, το βράδυ, τουλάχιστον 1/2 έως 1 ώρα πριν ή μετά τη λήψη άλλων φαρμάκων. Προειδοποίηση: να μην λαμβάνεται αμέσως πριν την βραδινή κατάκλιση.

Η μέγιστη ημερήσια δόση γλυκοσιδών ανθρακενίων είναι 30 mg. Αυτό ισοδυναμεί με δύο κουταλιές Agiolax, των 5 g. Η ορθή εξατομικευμένη δόση είναι η ελάχιστη απαραίτητη για την πρόκληση κένωσης με μαλακά κόπρανα.

*Χρήση στα παιδιά ηλικίας κάτω των 12 ετών:*

Δεν συνιστάται για χρήση σε παιδιά ηλικίας κάτω των 12 ετών (βλ. παράγραφο 4.3).

*Διάρκεια χρήσης:*

Η χρήση για μεγαλύτερο διάστημα της 1 εβδομάδας απαιτεί ιατρική επίβλεψη.

Αν τα συμπτώματα επιμένουν κατά τη διάρκεια της χρήσης του φαρμακευτικού προϊόντος, θα πρέπει να ζητηθεί συμβουλή από ένα γιατρό ή φαρμακοποιό.

Βλ. επίσης παράγραφο 4.4. Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση.

## **4.3. Αντενδείξεις**

Υπερευαισθησία στις δραστικές ουσίες ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Περιστατικά απόφραξης και στένωσης του εντέρου, νόσοι του οισοφάγου και της καρδιακής μοίρας του στομάχου, παράλυση του εντέρου, ή μεγακόλο, σκωληκοειδίτιδα, φλεγμονώδεις νόσοι του εντέρου (π.χ. νόσος Crohn, ελκώδης κολίτιδα), κοιλιακό άλγος άγνωστης αιτιολογίας, σοβαρή αφυδάτωση με έλλειψη ύδατος και ηλεκτρολυτών.

Το Agiolax δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη, ο οποίος ρυθμίζεται δύσκολα.

Το Agiolax δεν πρέπει να λαμβάνεται από ασθενείς με δυσκολία στην κατάποση ή προβλήματα του λαιμού.

Παιδιά ηλικίας κάτω των 12 ετών.

## **4.4. Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

Όπως όλα τα υπακτικά, το Agiolax δεν πρέπει να χρησιμοποιείται από ασθενείς με ενσφήνωση κοπράνων και συμπτώματα όπως κοιλιακό άλγος, ναυτία και έμετος, εκτός και αν συνιστάται από τον ιατρό, επειδή τα συμπτώματα αυτά μπορεί να αποτελούν σημεία δυνητικής ή υπαρκτής απόφραξης του εντέρου (ειλεός). Οι ασθενείς με κήλη οισοφαγικού τρήματος πρέπει να παίρνουν το φάρμακο αυτό με προσοχή.

Αν παρατηρηθεί κοιλιακό άλγος ή σε περιπτώσεις μη φυσιολογικών κενώσεων, η χρήση του Agiolax πρέπει να διακόπτεται και να ζητείται η συμβουλή ιατρού.

Στο φύλλο οδηγιών, ο ασθενής ενημερώνεται για την εξής προειδοποίηση:

Προειδοποίηση

Να παίρνετε κάθε δόση του Agiolax με 1-2 ποτήρια νερού ή παρόμοιου ροφήματος, όπως είναι γάλα ή χυμός φρούτου. H λήψη του Agiolax χωρίς επαρκείς ποσότητες υγρών μπορεί να προκαλέσει οίδημα και απόφραξη του λαιμού σας ή του οισοφάγου και μπορεί να προκαλέσει πνιγμονή. Αν δεν γίνει επαρκής πρόσληψη υγρών, μπορεί να προκληθεί απόφραξη. Αν αισθανθείτε πόνο στο θώρακα, έμετο, ή δυσκολία στην κατάποση ή την αναπνοή, μετά τη λήψη του Agiolax, ζητήστε αμέσως τη βοήθεια ιατρού.

Κατά τη θεραπεία εξασθενημένων ασθενών απαιτείται η ιατρική επίβλεψη. Η θεραπεία ηλικιωμένων ασθενών πρέπει να γίνεται με ιατρική επίβλεψη.

Ιδιαίτερη σημείωση για τους διαβητικούς: Κάθε κουταλιά 5 g Agiolax περιέχει περίπου 1,04 g σουκρόζης.

Ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη φρουκτόζη, δυσαπορρόφησης γλυκόζης - γαλακτόζης ή ανεπάρκεια σουκρόζης - ισομαλτάσης δεν πρέπει να παίρνουν αυτό το φάρμακο.

Οι ασθενείς που παίρνουν καρδιοτονωτικούς γλυκοσίδες, αντιαρρυθμικά φαρμακευτικά προϊόντα, φαρμακευτικά προϊόντα που προκαλούν παράταση του QT, διουρητικά, αδρενοκορτικοστεροειδή ή γλυκύρριζα, πρέπει να συμβουλευθούν ιατρό πριν λάβουν το Agiolax.

Αν είναι απαραίτητη η καθημερινή λήψη υπακτικών, θα πρέπει να διερευνηθεί η αιτία της δυσκοιλιότητας. Η μακροχρόνια χρήση υπακτικών θα πρέπει να αποφεύγεται.

Αν τα διεγερτικά καθαρτικά λαμβάνονται για περισσότερο από μία μικρή χρονική περίοδο θεραπείας, μπορεί να οδηγήσουν σε έκπτωση της λειτουργίας του εντέρου και εξάρτηση από τα καθαρτικά. Όπως όλα τα υπακτικά, το Agiolax θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο αν το θεραπευτικό αποτέλεσμα δεν μπορεί να επιτευχθεί με αλλαγή της διατροφής ή με χορήγηση παραγόντων που αυξάνουν τον όγκο

των κοπράνων στο έντερο.

Όταν το Agiolax χορηγείται σε ενήλικες με ακράτεια, οι πάνες θα πρέπει να αλλάζονται πιο συχνά για να αποφευχθεί η παρατεταμένη επαφή του δέρματος με τα κόπρανα. Οι ασθενείς με νεφρικές διαταραχές θα πρέπει να έχουν υπόψη τους την πιθανότητα εμφάνισης διαταραχών στο ισοζύγιο ηλεκτρολυτών.

## **4.5. Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Μπορεί να καθυστερήσει η εντερική απορρόφηση των συγχορηγούμενων φαρμάκων, όπως είναι τα μέταλλα, οι βιταμίνες (Β12), οι καρδιοτονωτικοί γλυκοσίδες, τα παράγωγα κουμαρίνης, η καρβαμαζεπίνη και το λίθιο. Για το λόγο αυτό, το Agiolax δεν πρέπει να λαμβάνεται 1/2 έως 1 ώρα πριν ή μετά τη λήψη άλλων φαρμακευτικών προϊόντων.

Αν το Agiolax ληφθεί ταυτόχρονα με το γεύμα από ινσουλινοεξαρτώμενους διαβητικούς ασθενείς, μπορεί να είναι απαραίτητο να μειωθεί η δόση της ινσουλίνης.

Η ταυτόχρονη χρήση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων που προκαλούν υποκαλιαιμία (π.χ. διουρητικά, αδρενοκορτικοστεροειδή και γλυκύρριζα) μπορεί να ενισχύσει τις διαταραχές στο ισοζύγιο ηλεκτρολυτών.

Η υποκαλιαιμία (που προκαλείται από μακροχρόνια κατάχρηση καθαρτικών) ενισχύει τη δράση των καρδιακών γλυκοσιδών και αλληλεπιδρά με τα αντιαρρυθμικά φαρμακευτικά προϊόντα, με φαρμακευτικά προϊόντα που επάγουν την ανάταξη σε φλεβοκομβικό ρυθμό (π.χ. κινιδίνη), καθώς και με φαρμακευτικά προϊόντα που προκαλούν παράταση του QT.

## **4.6. Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

**Κύηση**

Δεν υπάρχουν αναφορές για ανεπιθύμητες ή βλαβερές επιδράσεις κατά τη διάρκεια της κύησης και στο έμβρυο όταν χρησιμοποιείται στις συνιστώμενες δόσεις.

Ωστόσο, με βάση τα πειραματικά δεδομένα που αφορούν στο γονοτοξικό κίνδυνο αρκετών ανθρανοειδών, όπως η εμοδίνη και η αλοεμοδίνη, δεν συνιστάται η χρήση κατά τη διάρκεια της κύησης.

**Γαλουχία**

Η χρήση κατά τη διάρκεια της γαλουχίας δε συνιστάται καθώς υπάρχουν ανεπαρκή δεδομένα για την έκκριση των μεταβολιτών στο μητρικό γάλα.

Μικρές ποσότητες δραστικών μεταβολιτών (ρηίνη) εκκρίνονται στο μητρικό γάλα. Δεν έχει αναφερθεί καθαρτική επίδραση στα νεογνά που θηλάζουν.

**Γονιμότητα**

Προκλινικές μελέτες με σεννοσίδες δεν δείχνουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τη γονιμότητα σε θεραπευτικές δόσεις.

## **4.7. Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών**

Δεν εφαρμόζεται.

## **4.8. Ανεπιθύμητες ενέργειες**

Μπορεί να εμφανιστούν αντιδράσεις υπερευαισθησίας (κνίδωση, τοπικό ή γενικευμένο εξάνθημα).

Το Agiolax μπορεί να προκαλέσει κοιλιακό άλγος και σπασμό και δίοδο υγρών κοπράνων, ιδιαίτερα σε ασθενείς με ευερέθιστο κόλον. Ωστόσο, αυτά τα συμπτώματα μπορεί να εμφανιστούν γενικά ως συνέπεια ατομικής υπερδοσολογίας. Σε τέτοιες περιπτώσεις είναι απαραίτητη η ελάττωση της δόσης.

Η χρόνια χρήση μπορεί να προκαλέσει διαταραχές στο ισοζύγιο ύδατος και το μεταβολισμό των ηλεκτρολυτών και μπορεί να οδηγήσει σε πρωτεϊνουρία και αιματουρία.

Επιπλέον, η χρόνια χρήση μπορεί να προκαλέσει μελάγχρωση του εντερικού βλεννογόνου (εντερική ψευδομελάνωση), η οποία συνήθως είναι αναστρέψιμη όταν ο ασθενής σταματήσει να λαμβάνει το σκεύασμα.

Με τη χρήση του Agiolax μπορεί να παρατηρηθεί μετεωρισμός, ο οποίος, γενικά, εξαφανίζεται με την συνέχιση της θεραπείας.

Κίτρινος ή καστανέρυθρος αποχρωματισμός (εξαρτώμενος από το pH) των ούρων από τους μεταβολίτες, ο οποίος δεν έχει κλινική σημασία, μπορεί να παρατηρηθεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Μπορεί να παρατηρηθεί κοιλιακή διάταση και να υπάρχει κίνδυνος απόφραξης του εντέρου ή του οισοφάγου και ενσφήνωσης κοπράνων, ιδιαίτερα αν καταπωθεί με ανεπαρκείς ποσότητες υγρών.

Εάν εμφανισθούν άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες που δεν αναφέρονται παραπάνω, θα πρέπει να ζητηθεί συμβουλή από γιατρό ή φαρμακοποιό.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες στον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων, Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα. Τηλ: + 30 210 32040380/337. Φαξ: + 30 210 6549585. Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>.

## **4.9. Υπερδοσολογία**

Η υπερδοσολογία μπορεί να προκαλέσει κοιλιακή δυσφορία μετεωρισμό και ενδεχομένως εντερική απόφραξη λόγω της περιεκτικότητας σε ispaghula. Πρέπει να διατηρείται επαρκής λήψη υγρών και η αντιμετώπιση πρέπει να είναι συμπτωματική.

Τα κύρια συμπτώματα υπερδοσολογίας / κατάχρησης είναι πόνος συσφικτικό άλγος και σοβαρή διάρροια με επακόλουθες απώλειες υγρών και ηλεκτρολυτών, που πρέπει να αποκατασταθούν. Η διάρροια μπορεί να προκαλέσει έλλειψη καλίου, που μπορεί να οδηγήσει σε καρδιακές διαταραχές και μυϊκή εξασθένιση, ιδιαίτερα όταν λαμβάνονται ταυτόχρονα καρδιοτονωτικούς γλυκοσίδες, διουρητικά, αδρενοκορτικοστεροειδή ή γλυκύρριζα.

Η θεραπεία πρέπει να είναι υποστηρικτική με επαρκείς ποσότητες ύδατος.

Θα πρέπει να παρακολουθούνται οι ηλεκτρολύτες και ειδικότερα το κάλιο. Αυτό είναι ιδιαίτερα σημαντικό στους ηλικιωμένους.

Η χρόνια κατανάλωση υπερβολικών δόσεων φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν ανθρανοειδή μπορεί να οδηγήσει σε τοξική ηπατίτιδα.

# 5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

## **5.1. Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες.**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Υπακτικά, κωδικός ATC: A 06 AB

Το δραστικό συστατικό σπέρματα και φλοιοί σπερμάτων ισπαγούλης (ispaghula seed / husk) είναι πλούσιο σε τροφικές ίνες και βλέννες και έχει τη δυνατότητα να απορροφήσει ποσότητα υγρών 10 φορές μεγαλύτερη από το βάρος του. Τα σπέρματα ισπαγούλης περιέχουν 20-30% βλέννη που βρίσκεται στα περισπέρμια και δρα ενυδατώνοντας το έντερο. Η εντερική κινητικότητα και η ταχύτητα διέλευσης μπορούν να τροποποιηθούν από την ispaghula (ή psyllium, ψύλλιο) μέσω μηχανικής διέγερσης του εντερικού τοιχώματος ως συνέπεια της αύξησης του όγκου των κοπράνων στα έντερα από τα υγρά και της αύξησης του ιξώδους των περιεχομένων του αυλού ή λόγω της επαφής με ανώμαλα σωματίδια ινών.Όταν λαμβάνεται με επαρκείς ποσότητες υγρών (τουλάχιστον 30 ml ανά 1 g Agiolax) οδηγεί σε αυξημένο όγκο του εντερικού περιεχομένου λόγω των ισχυρών ιδιοτήτων της αύξησης του όγκου των κοπράνων και επομένως διάτασης που προκαλεί την κένωση. Ταυτόχρονα, η αυξανόμενη μάζα βλεννώδους ουσίας σχηματίζει ένα λιπαντικό στρώμα που διευκολύνει την διέλευση του εντερικού περιεχομένου.

Οι καρποί σέννας (senna pods) που αποτελούν το άλλο δραστικό συστατικό, περιέχουν παράγωγα του 1,8-διυδροξυανθρακενίου που έχουν καθαρτική δράση. Οι β-Ο-γλυκοσίδες (σεννοσίδες) δεν απορροφούνται από το ανώτερο έντερο, αλλά μετατρέπονται από τα βακτήρια του παχέος εντέρου σε δραστικό μεταβολίτη (ρηίνη ανθρόνη).

Υπάρχουν δύο διαφορετικοί μηχανισμοί δράσης:

1. διέγερση της κινητικότητας του παχέος εντέρου που οδηγεί σε αυξημένη μεταφορά στο κόλον.

2. επίδραση στις διαδικασίες έκκρισης από δύο παράλληλους μηχανισμούς, δηλαδή αναστολή της πρόσληψης ύδατος και ηλεκτρολυτών (Na+, Cl-) από τα επιθηλιακά κύτταρα του κόλου (αντιαπορροφητική δράση) και αύξηση της διαρροής από τις στενές διακυτταρικές συνδέσεις και διέγερση της έκκρισης ύδατος και ηλεκτρολυτών στον αυλό του κόλου (εκκριταγωγός δράση) που οδηγούν σε αυξημένες συγκεντρώσεις υγρών και ηλεκτρολυτών εντός αυτού.

Η αφόδευση συμβαίνει με καθυστέρηση 8-12 ωρών εξαιτίας του χρόνου που χρειάζεται για τη μετακίνηση στο κόλον και το μεταβολισμό σε δραστικό συστατικό.

## **5.2. Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

Η δραστική ουσία, σπέρματα και φλοιοί σπερμάτων ισπαγούλης (ispaghula seed / husk) απορροφά υγρό και διογκώνεται σχηματίζοντας ένα βλεννώδες στρώμα επειδή διαλυτοποιείται μόνο μερικώς. Πολυσακχαρίτες, όπως εκείνοι που περιέχονται στις διατροφικές ίνες, πρέπει να υδρολύονται σε μονοσακχαρίτες πριν την πρόσληψή τους στα έντερα. Τα υπολείμματα σακχάρων του βασικού σκελετεού ξυλάνης και οι πλευρικές αλυσίδες συνδέονται με β-δεσμούς που δεν μπορούν να διασπασθούν από τα ανθρώπινα ένζυμα του πεπτικού συστήματος.

Λιγότερο από το 10% της βλέννης της ισπαγούλης υδρολύεται στο στομάχι, με σχηματισμό ελεύθερης αραβινόζης. Η εντερική απορρόφηση της ελεύθερης αραβινόζης φθάνει περίπου στο 85% έως 93%.

Οι διατροφικές ίνες υφίστανται ζύμωση από τα βακτήρια του παχέος εντέρου, σε ποικίλο βαθμό, με αποτέλεσμα παραγωγή διοξειδίου του άνθρακα, υδρογόνου, μεθανίου, νερού και λιπαρών οξέων με βραχεία αλυσίδα, τα οποία απορροφώνται και μεταφέρονται στην ηπατική κυκλοφορία. Στον άνθρωπο, η ισπαγούλη (ψύλλιο) φθάνει στο παχύ έντερο σε μία μορφή υψηλού πολυμερισμού, η οποία υφίσταται ζύμωση σε περιορισμένο βαθμό, με συνέπεια αυξημένη συγκέντρωση στα κόπρανα και απέκκριση λιπαρών οξέων με βραχεία αλυσίδα.

Οι β-Ο-γλυκοσίδες (σεννοσίδες) της δραστικής ουσίας καρποί σέννας, δεν απορροφώνται στο ανώτερο έντερο ούτε διασπώνται από τα πεπτικά ένζυμα του ανθρώπου. Μετατρέπονται από τα βακτήρια του παχέος εντέρου σε ενεργό μεταβολίτη (ρηίνη ανθρόνη). Τα άγλυκα απορροφώνται στο ανώτερο έντερο. Πειράματα σε ζώα με ραδιοσημασμένη ρηίνη ανθρόνη που χορηγείται απευθείας στο τυφλό έντερο κατέδειξαν απορρόφηση <10%. Σε επαφή με το οξυγόνο, η ρηίνη ανθρόνη οξειδώνεται σε ρηίνη και σεννιδίνες που μπορούν να βρεθούν στο αίμα, κυρίως με τη μορφή γλυκουρονιδίων και θειικών. Μετά τη χορήγηση σεννοσιδών από το στόμα, το 3-6% των μεταβολιτών εκκρίνονται στα ούρα, ενώ ένα μέρος εκκρίνεται στη χολή.

Οι περισσότεροι σεννοσίδες (περίπου 90%) απεκκρίνονται στα κόπρανα ως πολυμερή (πολυκινόνες) μαζί με το 2 - 6% των μη μεταβολισμένων σεννοσιδών, σεννιδινών, ρηίνης ανθρόνης και ρηίνης. Σε μελέτες φαρμακοκινητικής σε ανθρώπους με σκόνη από περικάρπιο σέννας (20 mg σεννοσιδών) που χορηγήθηκε από το στόμα για 7 ημέρες, η μέγιστη δόση ρηίνης στο αίμα ήταν 100 ng/ml. Δεν παρατηρήθηκε συσσώρευση ρηίνης. Οι ενεργοί μεταβολίτες, π.χ. η ρηίνη, περνούν σε μικρές ποσότητες στο μητρικό γάλα. Πειράματα σε ζώα έδειξαν ότι η δίοδος της ρηίνης από τον πλακούντα είναι μικρή.

## **5.3. Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Λίγα μόνο δεδομένα υπάρχουν για το φλοιό σπερμάτων και σπέρματα ισπαγούλης χωρίς να προσδιορίζεται το ακριβές σκεύασμα στο οποίο διεξήχθη η δοκιμή.

Υποχρόνια τοξικότητα

H ισπαγούλη (ψύλλιο) χορηγήθηκε σε επίμυες σε επίπεδα που έφθαναν το 10% της διατροφής τους για διαστήματα μέχρι 13 εβδομάδες (τρεις μελέτες των 28 ημερών, μία μελέτη 13 εβδομάδων). Η κατανάλωση ισπαγούλης κυμαινόταν από 3,876 έως 11,809 mg/kg/ημέρα. Οι επιδράσεις, οι οποίες θεωρήθηκε ότι ήταν βιολογικά σημαντικές και σχετίζονταν με τη χορήγηση συμπληρωμάτων ισπαγούλης, ήταν χαμηλότερα επίπεδα ολικών πρωτεϊνών στον ορό, λευκωματίνης, σφαιρίνης, χαμηλότερη ολική σιδηροδεσμευτική ικανότητα, χαμηλότερα επίπεδα ασβεστίου, καλίου και χοληστερόλης. Παρατηρήθηκαν υψηλότερα επίπεδα δραστηριότητας της ασπαρτικής τρανσαμινάσης (AST) και της τρανσαμινάσης της αλανίνης (ALT) σε σύγκριση με ομάδα μαρτύρων. Επίμυες που τρέφονταν με φλοιό ισπαγούλης δεν εμφάνισαν αύξηση στις πρωτεϊνες ούρων, καθώς και οποιαδήποτε διαφορά στην ανάπτυξή τους ή στην αποδοτικότητα της καταναλισκώμενης τροφής, γεγονός που αποδεικνύει ότι δεν υπάρχουν ανεπιθύμητες ενέργειες στο μεταβολισμό των πρωτεϊνών. Καθώς η απορρόφηση της ισπαγούλης είναι πολύ περιορισμένη, οι ιστοπαθολογικές εκτιμήσεις περιορίζονται στο γαστρεντερικό σύστημα, στο ήπαρ, τους νεφρούς και σε μακροσκοπικές αλλοιώσεις, χωρίςνα παρατηρείται καμία επίδραση συσχετιζόμενη με τη θεραπεία.

Αναπαραγωγική τοξικότητα

Σε μία μελέτη σχετικά με τη γονιμότητα, την εμβρυϊκή ανάπτυξη και την προ- και μεταγεννητική ανάπτυξη (μελέτη πολλαπλών γενεών) φλοιού ισπαγούλης (0, 1, 2,5, ή 5% (w / w) τηςδιατροφής) χορηγήθηκε συνεχώς σε δύο γενεές αρουραίων. Σε μελέτη γονιμότητας, εμβρυικής ανάπτυξης και τερατογένεσης το NOAEL ήταν 5% της δίαιτας, ενώ για την ανάπτυξη των απογόνων το NOAEL ήταν 1% της δίαιτας βασιζόμενο στη μείωση βάρους των νεογέννητων.

Η μελέτη για την ανάπτυξη εμβρύων σε κουνέλια (φλοιό ισπαγούλης ως 0, 2,5, 5 ή 10% (w / w) της διατροφής) πρέπει να θεωρείται προκαταρκτική και δεν μπορούν να εξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα.

Γονοτοξικότητα και καρκινογένεση

Δεν έχουν διεξαχθεί δοκιμασίες γονοτοξικότητας και καρκινογένεσης.

Τα περισσότερα δεδομένα αναφέρονται σε εκχυλίσματα καρπών σέννας (senna pod) που περιέχουν 1,4 έως 3,5% ανθρανοειδών και αντιστοιχούν σε 0,9 έως 2,3% δυνητικής ρηίνης (rhein), 0,05 έως 0,15% δυνητικής αλοεμοδίνης και 0,001 έως 0,006% δυνητικής εμοδίνης ή απομονωμένων δραστικών συστατικών π.χ. ρηίνης ή σεννοσιδών Α και Β. Η οξεία τοξικότητα των περικαρπίων σέννας, των ειδικών εκχυλισμάτων τους, καθώς και των σεννοσιδών σε αρουραίους και μύες ήταν χαμηλή μετά από χορήγηση από το στόμα.

Με βάση τα αποτελέσματα ερευνών με παρεντερική εφαρμογή σε μύες, τα εκχυλίσματα φαίνεται ότι παρουσιάζουν υψηλότερη τοξικότητα απ’ότι οι καθαροί γλυκοσίδες, πιθανώς εξαιτίας της περιεκτικότητάς τους σε άγλυκα.

Σε μία μελέτη διάρκειας 90 ημερών σε αρουραίους, χορηγήθηκαν περικάρπια σέννας σε επίπεδα δόσεων από 100 mg/kg έως 1.500mg/kg. Το υπό διερεύνηση φάρμακο περιείχε 1,83% σεννοσίδες Α-Δ, 1,6% δυνητική ρηίνη, 0,11% δυνητική αλοεμοδίνη και 0,014% δυνητική εμοδίνη. Σε όλες τις ομάδες βρέθηκε επιθηλιακή υπερπλασία του παχέος εντέρου μικρού βαθμού, η οποία ήταν αναστρέψιμη στις 8 εβδομάδες της περιόδου ανάρρωσης. Οι υπερπλαστικές βλάβες του επιθηλίου του πρόσθιου στομάχου ήταν επίσης αναστρέψιμες. Παρατηρήθηκε επίσης δοσοεξαρτώμενη σωληνώδης βασεοφιλία και επιθηλιακή υπερπλασία των νεφρών με δόση ίση ή μεγαλύτερη από 300 mg/kg την ημέρα, χωρίς επίδραση στη λειτουργία τους. Αυτές οι αλλαγές ήταν επίσης αναστρέψιμες.

Συσσώρευση καφέ χρωστικής στα σωληνάρια οδήγησε σε σκούρο χρωματισμό της επιφάνειας των νεφρών, η οποία και παρέμενε σε μικρότερο βαθμό μετά την περίοδο ανάρρωσης. Δεν παρατηρήθηκαν αλλαγές στο νευρικό πλέγμα του κόλου. Σε αυτή τη μελέτη δε μπόρεσε να ληφθεί επίπεδο μη παρατηρούμενης επίδρασης (NOEL).

Μία μελέτη διάρκειας 104 εβδομάδων σε αρουραίους και των δύο φύλων δεν κατέδειξε καρκινογόνο επίδραση με το ίδιο παρασκεύασμα περικαρπίων σέννας σε δόσεις από το στόμα έως 300 mg/kg.

Επιπλέον ένα καθορισμένο εκχύλισμα σέννας που χορηγήθηκε από το στόμα για 2 έτη δεν ήταν καρκινογόνο σε αρσενικούς ή θηλυκούς αρουραίους. Το εκχύλισμα που μελετήθηκε περιείχε περίπου 40,8% ανθρανοειδή, από τα οποία το 35% ήταν σεννοσίδες, που αντιστοιχούν περίπου σε 25,2% δυνητικής ρηίνης, 2,3% δυνητικής αλοεμοδίνης και 0,007% δυνητικής εμοδίνης, καθώς και σε 142 ppm ελεύθερης αλοεμοδίνης και 9 ppm ελεύθερης εμοδίνης.

Περαιτέρω μελέτες διάρκειας 2 ετών σε αρσενικούς και θηλυκούς αρουραίους και μύες με εμοδίνη δεν κατέδειξαν καρκινογόνο δράση στους αρσενικούς αρουραίους και στους θηλυκούς ποντικούς, ενώ κατέδειξαν διφορούμενα αποτελέσματα στους θηλυκούς αρουραίους και στους αρσενικούς μύες.

Οι σεννοσίδες δεν επέδειξαν ειδική τοξικότητα όταν εξετάστηκαν σε δόσεις έως 500 mg/kg σε σκύλους για 4 εβδομάδες και έως 100 mg/kg σε αρουραίους για 6 μήνες.

Δεν υπήρχαν ενδείξεις για θανατηφόρο δράση στο έμβρυο, τερατογόνο ή εμβρυοτοξική δράση στους αρουραίους ή τα κουνέλια μετά από θεραπεία με σεννοσίδες από το στόμα. Επιπλέον, δεν υπήρχε επίδραση στη μεταγεννητική ανάπτυξη των νεαρών αρουραίων, στη συμπεριφορά ανατροφής των μητέρων ή στη γονιμότητα των αρσενικών και των θηλυκών αρουραίων. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για τα φυτικά παρασκευάσματα.

Ένα συγκεκριμένο εκχύλισμα σέννας και η αλοεμοδίνη εμφανίστηκαν να είναι μεταλλαξιογόνα σε in vitro ελέγχους, ενώ οι σεννοσίδες Α, Β και η ρηίνη έδωσαν αρνητικά αποτελέσματα. Οι εκτενείς in vivo δοκιμασίες ενός καθορισμένου εκχυλίσματος περικαρπίων σέννας ήταν αρνητικές.

Η χρήση καθαρτικών ως παράγοντας κινδύνου για ορθοκολικό καρκίνο (CRC) διερευνήθηκε σε ορισμένες κλινικές μελέτες. Ορισμένες μελέτες κατέδειξαν κίνδυνο για CRC που σχετίζεται με τη χρήση καθαρτικών που περιέχουν ανθρακινόνες, ενώ ορισμένες άλλες μελέτες δεν κατέδειξαν τέτοιο κίνδυνο. Ωστόσο, καταδείχθηκε επίσης κίνδυνος για δυσκοιλιότητα αυτά καθαυτή και τις υποκείμενες διατροφικές συνήθειες.

Απαιτούνται περαιτέρω έρευνες για την οριστική αξιολόγηση του κινδύνου καρκινογένεσης.

# 6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

## **6.1. Κατάλογος εκδόχων**

Caraway oil

Sage oil

Peppermint oil

Acacia

Talc purified

Iron Oxide red (E172)

Iron Oxide yellow (E172)

Iron Oxide black (E172)

Hard paraffin

Liquid paraffin

Sucrose

## **6.2. Ασυμβατότητες**

Καμία γνωστή.

## **6.3. Διάρκεια ζωής**

3 χρόνια από την ημερομηνία παραγωγής.

## **6.4. Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος**

Να μην φυλάσσεται σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30oC.

## **6.5. Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Ο περιέκτης των 100 g και των 250 g είναι κατασκευασμένος από χαρτί / φύλλο αλουμινίου / προστατευτική λάκα και είναι κυλινδρικού σχήματος με εσωτερικό πώμα πολυπροπυλενίου και εξωτερικό βιδωτό πώμα.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

**6.6. Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

# 7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Proton Pharma A.E.

Αχαϊας 5 & Τροιζηνίας, GR-14564, Νέα Κηφισιά Ατικής.

Τηλ. 210.6254175.

# 8. ΑΡΙΘΜΟΣ (ΑΡΙΘΜΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

42072/10/31-05-2011

# 9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

14-7-1995 / 31.05.2011

# 10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Aπρίλιος 2015