



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ
ΥΠΟΥΡΓΕΙΟ ΥΓΕΙΑΣ & ΚΟΙΝΩΝΙΚΗΣ
ΑΛΛΗΛΕΓΓΥΗΣ
ΕΘΝΙΚΟΣ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ
Μεσογείων 284, 155 62 Χολαργός
www.eof.gr

Δ/νση Διοικητικών Υπηρεσιών Ελέγχου Προϊόντων
Τμήμα Έκδοσης Αδειών και Κωδ. Αποφάσεων
Πληροφορίες: Μ. ΣΑΡΜΟΥΣΑΚΗ
Τηλέφωνο: 213-2040000

ΑΘΗΝΑ, 15-5-2012
ΑΡ. ΠΡΩΤ.: 30147

ΕΓΚΥΚΛΙΟΣ - ΑΠΟΦΑΣΗ

ΘΕΜΑ: Καθορισμός Περίληψης Χαρακτηριστικών του Προϊόντος φαρμακευτικών προϊόντων φυτικής προέλευσης που περιέχουν δραστικό συστατικό **SENNOSIDES A+B**

Έχοντας υπόψη:

- α) Τις διατάξεις του άρθρου 4 της Κοινής Υπουργικής Απόφασης Υ6α/14290/93 «Περί κυκλοφορίας φαρμακευτικών προϊόντων φυτικής προέλευσης» και τις διατάξεις της κοινής Υπουργικής Απόφασης ΔΥΓ3 (α) 83657/2005
- β) Την υπ' αριθμ.: 43391/23-6-2010 Απόφαση Προέδρου ΕΟΦ (ΦΕΚ 1052/Τεύχος Δεύτερο/12-7-2010) «Περί μεταβιβάσεως δικαιώματος υπογραφής από τον Πρόεδρο ΕΟΦ προς τους προϊστάμενους διευθύνσεων ΕΟΦ».
- γ) Τη γνωμάτευση του Επιστημονικού Συμβουλίου Εγκρίσεων αριθμός: Φ-268/23-9-2011.

Α Π Ο Φ Α Σ Ι Ζ Ο Υ Μ Ε

1. Η Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος φαρμακευτικών προϊόντων φυτικής προέλευσης που περιέχουν δραστικό συστατικό **SENNOSIDES A+B**, ορίζεται ως εξής:

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ ^{2,3}

Σύμφωνα με την αίτηση άδειας κυκλοφορίας του Άρθρου 10(α) της Οδηγίας 2001/83/EC όπως τροποποιήθηκε

Cassia senna L. (*C. acutifolia* Delile) [γνωστή ως σέννα η Αλεξανδρινή ή σέννα του Χαρούμ] ή *Cassia angustifolia* Vahl [γνωστή ως σέννα του Tinnevely], φύλλο (φύλλο σέννας)

- Φυτική ουσία αποξηραμένα φύλλα, τυποποιημένα
- Φυτικό παρασκεύασμα τυποποιημένα φυτικά παρασκευάσματα των παραπάνω

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Τυποποιημένη φυτική ουσία ή φυτικό παρασκεύασμα για χρήση από το στόμα σε στερεά ή υγρή δοσολογική μορφή. Η φαρμακοτεχνική μορφή θα πρέπει να περιγράφεται από τον πλήρη καθιερωμένο όρο της Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1. Θεραπευτικές ενδείξεις

Φαρμακευτικό προϊόν φυτικής προέλευσης για βραχυχρόνια χρήση σε περιπτώσεις περιστασιακής δυσκοιλιότητας.

4.2. Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Η μέγιστη ημερήσια δόση υδροξυανθρακενίων γλυκοσιδών είναι 30 mg. Αυτό ισοδυναμεί με.... (δόση του σκευάσματος).

Η σωστή ατομική δόση είναι η χαμηλότερη που απαιτείται για να προκληθεί μια άνετη, μαλακή κένωση.

Έφηβοι άνω των 12 ετών, ενήλικες, ηλικιωμένοι

Φυτική ουσία/φυτικό παρασκεύασμα ισοδύναμο με 15 – 30 mg παραγώγων υδροξυανθρακενίου, υπολογισμένο ως σεννοσίδη Β, που λαμβάνεται μία φορά την ημέρα, το βράδυ. Η λήψη αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος το πολύ δύο έως τρεις φορές την εβδομάδα είναι επαρκής.

Δε συνιστάται να χρησιμοποιείται από παιδιά κάτω των 12 ετών (ανατρέξτε στην παράγραφο 4.3 Αντενδείξεις).

Η φαρμακοτεχνική μορφή πρέπει να επιτρέπει μικρότερες δόσεις.

² Το υλικό συμμορφώνεται με τα πρότυπα Μονογραφίας της Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας .

³ Η δήλωση της δραστικής ουσίας θα πρέπει να είναι σε συμφωνία με τη σχετική Κατευθυντήρια Οδηγία για την ποιότητα .

Τρόπος χορήγησης

Όπως περιγράφεται στο φύλλο οδηγιών της συσκευασίας που αντιστοιχεί στη φαρμακοτεχνική μορφή π.χ. φακελάκι τσαγιού.

Διάρκεια χρήσης

Η χρήση για περισσότερες από 1-2 εβδομάδες 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.

Ανατρέξτε επίσης στην παράγραφο 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση.

4.3. Αντενδείξεις

Γνωστή υπερευαισθησία στη δραστική ουσία

Περιπτώσεις εντερικής απόφραξης και στένωσης, ατονία, σκωληκοειδίτιδα, φλεγμονώδης νόσος του εντέρου (π.χ. νόσος του Crohn, ελκώδης κολίτιδα), κοιλιακό άλγος άγνωστης αιτιολογίας, σοβαρή αφυδάτωση με έλλειψη ύδατος και ηλεκτρολυτών.

Παιδιά κάτω των 12 ετών

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Οι ασθενείς που λαμβάνουν καρδιακούς γλυκοσίδες, αντιαρρυθμικά φαρμακευτικά προϊόντα, φαρμακευτικά προϊόντα που προκαλούν παράταση του QT, διουρητικά, αδρενοκορτικοστεροειδή ή γλυκώριζα πρέπει να συμβουλευτούν γιατρό πριν λάβουν παράλληλα τα φύλλα σέννας.

Όπως όλα τα καθαρτικά, τα φύλλα σέννας δεν θα πρέπει να λαμβάνονται από ασθενείς που υποφέρουν από κοπρόσταση και αδιάγνωστα, οξεία ή επίμονα γαστρεντερικά συμπτώματα, όπως κοιλιακό άλγος, ναυτία και έμετος, εκτός εάν η χρήση τους έχει υποδειχθεί από γιατρό, επειδή αυτά τα συμπτώματα μπορεί να αποτελούν σημεία δυνητικής ή υπαρκτής απόφραξης του εντέρου (ειλεός).

Αν η χρήση καθαρτικών είναι απαραίτητη σε καθημερινή βάση, πρέπει να διερευνηθεί η αιτία της δυσκοιλιότητας. Η μακροχρόνια χρήση καθαρτικών πρέπει να αποφεύγεται.

Αν τα διεγερτικά καθαρτικά λαμβάνονται για περισσότερο από μια μικρή χρονική περίοδο θεραπείας, μπορεί να οδηγήσουν σε έκπτωση της λειτουργίας του εντέρου και εξάρτηση από τα καθαρτικά. Τα σκευάσματα φύλλων σέννας πρέπει να χρησιμοποιούνται μόνο εάν το θεραπευτικό αποτέλεσμα δεν μπορεί να επιτευχθεί με αλλαγή της διατροφής ή με χορήγηση παραγόντων που αυξάνουν τον όγκο των κοπράνων στο έντερο.

Όταν τα σκευάσματα φύλλων σέννας χορηγούνται σε ενήλικες με ακράτεια, οι πάνες πρέπει να αλλάζονται πιο συχνά για να αποφευχθεί η παρατεταμένη επαφή του δέρματος με τα κόπρανα.

Σε ασθενείς με νεφρικές διαταραχές πρέπει να ληφθεί υπόψη η πιθανότητα εμφάνισης διαταραχών στο ισοζύγιο των ηλεκτρολυτών.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

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

4.6 Κύηση και γαλουχία

Κύηση

Η διατύπωση για τα εκχυλίσματα βασίζεται στις μορφές που έχουν διερευνηθεί (ανατρέξτε την παράγραφο 5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια):

Δεν υπάρχουν αναφορές ανεπιθύμητων ενεργειών ή επιβλαβών επιδράσεων κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και στο έμβρυο όταν χρησιμοποιείται στη συνιστώμενη δόση.

Με βάση τα πειραματικά δεδομένα που αφορούν το γονοτοξικό κίνδυνο αρκετών ανθρανοειδών, όπως η εμοδίνη και η αλοεμοδίνη, η χρήση πρέπει να αποφεύγεται κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου. Τα φύλλα σέννας πρέπει να χρησιμοποιούνται σποραδικά και μόνο όταν αποτυγχάνουν άλλα μέτρα όπως η αλλαγή του τρόπου ζωής, οι διατροφικές αλλαγές και η χρήση παραγόντων που αυξάνουν τον όγκο των κοπράνων στο έντερο.

Διατύπωση για όλα τα άλλα σκευάσματα:

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 το 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 (ρηΐνη) εκκρίνονται στο μητρικό γάλα. Δεν έχει αναφερθεί καθαρτική επίδραση στα νεογνά που θηλάζουν.

4.7 Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης

Δεν εφαρμόζεται.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Μπορεί να εμφανιστούν αντιδράσεις υπερευαισθησίας (κνησμός, κνίδωση, τοπικό ή γενικευμένο εξάνθημα) Τα φύλλα σέννας μπορεί να προκαλέσουν 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 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 υποστρέφει όταν ο ασθενής σταματήσει να λαμβάνει το σκεύασμα.

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας μπορεί να παρατηρηθεί κίτρινος ή ερυθροκαστανός (ανάλογα με το pH) αποχρωματισμός των ούρων από μεταβολίτες, ο οποίος όμως δεν έχει κλινική σημασία.

Αν εμφανιστούν άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες που δεν αναφέρονται παραπάνω, πρέπει να ζητηθεί συμβουλή από γιατρό ή φαρμακοποιό.

4.9. Υπερδοσολογία

Τα κύρια συμπτώματα της υπερδοσολογίας/κατάχρησης είναι συσφικτικό άλγος και σοβαρή διάρροια με συνέπεια απώλεια υγρών και ηλεκτρολυτών που πρέπει να αναπληρωθούν. Ειδικά η διάρροια μπορεί να προκαλέσει έλλειψη καλίου, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε καρδιακές διαταραχές και μυϊκή αδυναμία, ειδικά όταν λαμβάνονται ταυτόχρονα καρδιακοί γλυκοσίδες, διουρητικά, αδρενοκορτικοστεροειδή ή γλυκώρριζα.

Η θεραπεία πρέπει να είναι υποστηρικτική με επαρκείς ποσότητες ύδατος. 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: διεγερτικά καθαρτικά

Κωδικός ATC: A 06 AB

Τα παράγωγα του 1,8-διυδροξυανθρακένιου έχουν καθαρτική δράση. Οι β-Ο-συνδεόμενοι γλυκοσίδες (σεννοσίδες) δεν απορροφούνται από το ανώτερο έντερο, αλλά μετατρέπονται από τα βακτήρια του παχέος εντέρου σε δραστικό μεταβολίτη (ρηΐνη 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: α) αναστολή της πρόσληψης ύδατος και ηλεκτρολυτών (Na⁺, Cl⁻) από τα επιθηλιακά κύτταρα του κόλου (αντιαπορροφητική δράση) και β) αύξηση της διαρροής από τις στενές διακυτταρικές συνδέσεις και διέγερση της έκκρισης ύδατος και ηλεκτρολυτών προς τον 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

Οι β-Ο-συνδεόμενοι γλυκοσίδες (σεννοσίδες) δεν απορροφώνται στο ανώτερο έντερο ούτε διασπώνται από τα πεπτικά ένζυμα του ανθρώπου. Μετατρέπονται από τα βακτήρια του παχέος εντέρου σε ενεργό μεταβολίτη (ρηΐνη ανθρόνη). Τα άγλυκα απορροφώνται στο ανώτερο έντερο. Πειράματα σε ζώα με ραδιοσημασμένη ρηΐνη ανθρόνη που χορηγείται απευθείας στο τυφλό έντερο κατέδειξαν απορρόφηση <10%. Σε επαφή με το οξυγόνο, η ρηΐνη ανθρόνη οξειδώνεται σε ρηΐνη 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%) εκκρίνονται στα κόπρανα ως πολυμερή (πολυκινόνες) μαζί με το 2-6% των μη μεταβολισμένων σεννοσιδών, σεννιδινών, ρηΐνης ανθρόνης και ρηΐνης. Σε μελέτες φαρμακοκινητικής σε ανθρώπους με σκόνη από περικάρπιο σέννας (20 mg σεννοσιδών) που χορηγήθηκε από το στόμα για 7 ημέρες, η μέγιστη δόση ρηΐνης στο αίμα ήταν 100ng/ml. Δεν παρατηρήθηκε συσσώρευση ρηΐνης. Οι ενεργοί μεταβολίτες, π.χ. η ρηΐνη, περνούν σε μικρές ποσότητες στο μητρικό γάλα. Πειράματα σε ζώα έδειξαν ότι η δίοδος της ρηΐνης από τον πλακούντα είναι μικρή.

5.3. Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Δεν υπάρχουν νέες, συστηματικές προκλινικές δοκιμασίες για τα φύλλα ή τα παρασκευάσματα της σέννας. Τα δεδομένα προέρχονται από μελέτες με περικάρπια σέννας. Επειδή το εύρος των συστατικών των φύλλων και του καρπού της σέννας είναι συγκρίσιμο, τα δεδομένα αυτά μπορούν να ισχύσουν και για τα φύλλα της σέννας. Τα περισσότερα δεδομένα αναφέρονται σε εκχυλίσματα από περικάρπια σέννας που περιέχουν 1,4 έως 3,5% ανθρανοειδών, που αντιστοιχούν σε 0,9% έως 2,3% δυνητικής ρηΐνης, 0,05 έως 0,15% δυνητικής αλοεμοδίνης και 0,001 έως 0,006% δυνητικής εμοδίνης ή απομονωμένων δραστικών συστατικών π.χ. ρηΐνης ή σεννοσιδών Α και Β. Η οξεία τοξικότητα των περικαρπίων σέννας, των ειδικών εκχυλισμάτων τους, καθώς και των σεννοσιδών σε αρουραίους και ποντικούς ήταν χαμηλή μετά από χορήγηση από το στόμα.

Με βάση τα αποτελέσματα ερευνών με παρεντερική εφαρμογή σε ποντικούς, 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 ρηΐνη, 0,11% δυνητική αλοεμοδίνη και 0,014% δυνητική εμοδίνη. Σε όλες τις ομάδες βρέθηκε επιθηλιακή μικρού βαθμού υπερπλασία του παχέος εντέρου, η οποία ήταν αναστρέψιμη στις 8 εβδομάδες της περιόδου ανάρρωσης. Οι υπερπλαστικές βλάβες του επιθηλίου του πρόσθιου στομάχου ήταν επίσης αναστρέψιμες. Παρατηρήθηκε επίσης δόσοεξαρτώμενη σωληνώδης βασηοφιλία και επιθηλιακή υπερπλασία των νεφρών με δόση ίση ή μεγαλύτερη από 300 mg/kg την ημέρα, χωρίς επίδραση στη λειτουργία. 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 προσδιορισθεί 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 ρηΐνης, 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 ποντικούς με εμοδίνη δεν κατέδειξαν καρκινογόνο δράση στους αρσενικούς αρουραίους και στους θηλυκούς ποντικούς, ενώ κατέδειξαν διφορούμενα αποτελέσματα στους θηλυκούς αρουραίους και τους αρσενικούς ποντικούς. 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.

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

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

Η χρήση καθαρικών ως παράγοντα κινδύνου για ορθοκολικό καρκίνο (CRC) διερευνήθηκε σε ορισμένες κλινικές μελέτες. Ορισμένες μελέτες κατέδειξαν κίνδυνο για CRC που σχετίζεται με τη χρήση καθαρικών που περιέχουν ανθρακινόνες, ενώ ορισμένες άλλες μελέτες δεν κατέδειξαν τέτοιο κίνδυνο. Ωστόσο, καταδείχθηκε επίσης κίνδυνος από την δυσκοιλιότητα αυτή καθαυτή και τις υποκείμενες διατροφικές συνήθειες. Απαιτούνται περαιτέρω έρευνες για την οριστική αξιολόγηση του κινδύνου καρκινογένεσης.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

Δεν εφαρμόζεται.

7. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΣΥΝΤΑΞΗΣ/ ΤΕΛΕΥΤΑΙΑΣ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ

3. Οι δικαιούχοι και αντιπρόσωποι υποχρεούνται για την εφαρμογή της ανωτέρω εγκυκλίου.
4. Κατόπιν των ανωτέρω παύει να ισχύει η εγκύκλιός μας με αρ.: 9852/11-02-2010.

Η ΑΝΑΠΛΗΡΩΤΡΙΑ ΠΡΟΪΣΤΑΜΕΝΗ Δ.ΔΥΕΠ

Αποδέκτες για ενέργεια :

1. ΓΕΕΘΑ/ΔΥΓ
Λ. Μεσογείων 136
155 61 Αθήνα
2. Υπουργείο Απασχόλησης & Κοινωνικής Προστασίας
Γενική Γραμματεία Κοινωνικών Ασφαλίσεων
Σταδίου 29, 101 10 Αθήνα
(με την παράκληση ενημέρωσης των Ασφαλιστικών Ταμείων που παρέχουν Υγειονομική Περίθαλψη)
3. Πανελλήνιο Ιατρικό Σύλλογο
Πλουτάρχου 3, 106 75 Αθήνα
(με την παράκληση ενημέρωση των τοπικών Ιατρικών Συλλόγων της χώρας).
4. Πανελλήνιο Φαρμακευτικό Σύλλογο
Πειραιώς 134 & Αγαθημέρου
118 54 Αθήνα

ANNA ΚΑΤΣΙΦΗ

(με την παράκληση ενημέρωσης των
τοπικών Φαρμακευτικών Συλλόγων της χώρας)

5. Πανελλήνια Ένωση Φαρμακοποιών
Νοσηλευτικών Ιδρυμάτων
Μιχαλακοπούλου 99, 115 27 Αθήνα
6. ΙΚΑ-Φαρμ/κή Υπηρεσία
Αγ.Κων/νου 8, 102 41 Αθήνα
7. ΟΓΑ Κλάδος Φαρμακευτικής Περίθαλψης
Πατησίων 30, 106 77 Αθήνα
8. Οίκος Ναύτου Πειραιώς
Κ.Παλαιολόγου 15
185 35 Πειραιάς
9. Οίκος Ναύτου Αθήνας
Γλαύστωνος 2 & Πατησίων
106 77 Αθήνα
10. Κέντρο Δηλητηριάσεων
Νοσοκομείο Παίδων “Π.& Α. Κυριακού”
115 27 Γουδί
11. ΣΦΕΕ
Κηφισίας 280 & Αγρινίου 3
152 32 Χαλάνδρι
12. Πανελλήνια “Ένωση Φαρμακοβιομηχανίας
Λάμψα 7, 115 24 Αμπελόκηποι, Αθήνα
13. Σύλλογο Αντ/πων Φαρμακευτικών Ειδών & Ειδικοτήτων
Οδός Τατσίου
18ο χλμ. Εθνικής οδού Αθηνών-Λαμίας
146 10 Ν. ΕΡΥΘΡΑΙΑ
14. Δελτίο Αγορανομίας
Πανεπιστημίου 42, 106 79 Αθήνα
15. ΟΑΕΕ – Φαρμακευτικές Υπηρεσίες
Αγ. Κωνσταντίνου 5
103 51 ΑΘΗΝΑ
16. Μη μέλη Συλλόγων
(όπως ο πίνακας)

ΕΣΩΤΕΡΙΚΗ ΔΙΑΝΟΜΗ:

1. Δ/ση Φαρ/κών Μελετών & Έρευνας
2. Δ/ση Δ/κών Υπηρεσιών Ελέγχου Προϊόντων
Τμήμα Έκδοσης & Κωδ. Αποφάσεων
3. Γραμματεία Επιστημονικού Συμβουλίου Εγκρίσεων
4. Γραμματεία Δευτεροβάθμιου Επιστημονικού Συμβουλίου

ΜΣ/ΕΓΚ 2012