

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

SALAGEN 5 mg film kaplı tablet

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

Pilokarpin hidroklorür 5 mg

#### Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet.

Beyaz, yuvarlak, bikonveks, bir yüzünde "SAL" öteki yüzünde "5" işareti bulunan tabletler.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonları

- Baş ve boyun bölgesine radyasyon uygulanmasını takiben ciddi kserostomisi olan hastalarda tükürük bezi hipofonksiyonu semptomlarını hafifletmek
- Sjögren sendromu olan hastalarda ağız kuruluğu semptomlarının tedavisi
- Sjögren sendromu olan hastalarda göz kuruluğu semptomlarının tedavisi

#### 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

##### Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Baş ve boyun kanseri hastaları için:

Yetişkinler için önerilen başlangıç dozu günde üç defa bir adet 5 mg'lık tablettir. Maksimum terapötik etki normalde tedaviye başladıktan 4-8 hafta sonra elde edilir. 4 hafta sonra tedaviye yeterince yanıt vermeyen ve günde üç defa 5 mg dozu tolere edebilen hastalar için dozun günde maksimum 30 mg'a kadar çıkarılması düşünülebilir. Bununla birlikte daha yüksek günlük dozlar ilaca bağlı istenmeyen etkilerde artışa neden olabilir. 2-3 aylık tedaviden sonra kserostomide iyileşme görülmediği takdirde tedavi kesilmelidir.

Sjögren sendromu hastaları için:

Yetişkinler için önerilen doz günde dört defa bir adet 5 mg'lık tablettir. Günde dört kez 5 mg'lık bir dozaja yeterince cevap vermeyen ve bu dozu tolere eden hastalar için, dozu gün içerisinde bölerek, günlük maksimum 30 mg'a kadar yükseltmek düşünülebilir. 2 ila 3 aylık bir kullanım sonunda, ağız ve göz kuruluğu semptomlarında iyileşme görülmezse, tedaviye devam edilmemelidir.

#### **Uygulama şekli:**

Baş ve boyun kanseri hastaları için:

Tabletler yemek esnasında veya yemekten hemen sonra bir bardak su ile alınmalıdır. Son tablet daima akşam yemeği ile aynı zamanda alınmalıdır.

Sjögren sendromu hastaları için:

Tabletler yemek zamanları ve yatmadan önce bir bardak su ile alınmalıdır.

#### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**

**Böbrek yetmezliği:** Pilokarpin ve metabolitlerinin böbreklerden atılımının önemi ile ilgili mevcut bilgiler böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması yapılmasını önermek için yeterli değildir.

**Karaciğer yetmezliği:** Orta derecede ve ciddi siroz hastaları tedaviye azaltılmış günlük doz uygulaması ile başlamalıdır. Etkinlik ve tolerabiliteye bağlı olarak, dozaj tedricen normal günlük doz olan günde üç defa 5 mg'a arttırılabilir.

**Pediyatrik popülasyon:** İlacın çocuklardaki emniyet ve etkinliği saptanmamıştır.

**Geriatrik popülasyon:** Yaşlı hastalarda farklı bir dozaj uygulaması gerektiren bir durum saptanmamıştır.

#### **4.3. Kontrendikasyonlar**

- Pilokarpine veya preparat içindeki herhangi bir yardımcı maddeye karşı aşırı duyarlılığı olanlarda,
- Klinik olarak anlamlı, kontrolsüz kardiyorenal hastalıklarda, kontrolsüz astım ve kolinerjik agonist kullanımının risk olduğu diğer kronik hastalıklarda,
- Miyozisin istenmediği akut iritis gibi hastalıklarda kontrendikedir.

#### **4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**

SALAGEN aşırı terleyen veya terleyeceği düşünülen ve yeterince sıvı tüketemeyen hastalarda, dehidrasyon gelişebileceğinden dolayı, dikkatle kullanılmalıdır.

Pilokarpinin astımlı hastalarda hava yolu direncini arttırdığı bildirilmiştir. Ayrıca, önemli kardiyovasküler hastalığı olan hastalar, hemodinamideki veya pilokarpinin neden olduğu kalp ritmindeki geçici değişiklikleri kompanse edemeyebilir. Bu nedenle, SALAGEN kontrollü astımlı veya ciddi kardiyovasküler hastalığı olan hastalara, sadece yararlarının risklerden ağır basabileceğine inanılıyorsa ve yakın tıbbi gözetim altında uygulandığında uygulanmalıdır.

SALAGEN, aşağıdaki hastalıkları/patolojileri olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır:

- Kronik bronşit ve / veya kronik obstrüktif akciğer hastalığı. Bu hastalar, hiperaktif hava yollarına sahiptir ve artan bronşiyal düz kas tonusu ve artmış bronşiyal sekresyonlar nedeniyle olumsuz etkiler yaşayabilir.
- Bilinen veya şüpheli kolelitiazis veya safra yolu hastalığı. Safra kesesi veya safra kesesi düz kasının kontaksiyonları, kolesistit, kolanjit ve biliyer obstrüksiyonu içeren komplikasyonları artırabilir.
- Peptik ülser, asit salgısının artması riski nedeniyle.
- Altta yatan bilişsel veya psikiyatrik bozukluklar. Pilokarpin hidroklorür gibi kolinerjik agonistlerin doza bağlı merkezi sinir sistemi etkileri olabilir.
- Böbrek yetmezliği olan hastalarda SALAGEN uygulanırken dikkatli olunmalıdır.
- Pilokarpin, üreteral düz kas tonusunu artırabilir ve özellikle nefrolitiazisi olan hastalarda teorik olarak renal kolik (veya “üreteral reflü”) oluşturabilir.
- SALAGEN dar açılı glokomlu hastalarda dikkatle uygulanmalıdır.

#### **4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri**

Olası ileti bozukluğu nedeniyle SALAGEN, beta-adrenerjik antagonistleri alan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır.

SALAGEN parasempatomimetik etkili ilaçlarla birlikte kullanıldığı takdirde additif farmakolojik etki ortaya çıkabilir.

Pilokarpin, birlikte kullanılan diğere ilaçların antikolinergik etkilerini antagonize edebilir. Bu etkiler antikolinergik özellikleri birlikte kullanılan ilaçların (atropin, inhale ipratropium v.s.) terapötik etkisine katkıda bulunuyorsa göz önünde bulundurulmalıdır.

Hiçbir resmi ilaç etkileşimi çalışması yapılmamış olmakla birlikte, Sjögren ya da diğere hastalardaki etkinlik çalışmalarında hastaların en az % 10'una asetilsalisilik asit, suni gözyaşları, kalsiyum, konjuge östrojenler, hidrosiklorokin sülfat, ibuprofen, levotiroksin sodyum, medroksiprojesteron asetat, metotreksat, multivitaminler, naproksen, omeprazol, parasetamol ve prednizon verilmiştir. Bu çalışmaların hiçbirinde ilaç toksisiteleri bildirilmemiştir.

*In vitro* çalışmalarda pilokarpinin CYP2A6'nın inhibitörü olduğu gözlenmiştir. Dolayısıyla CYP2A6 substratlarıyla (irbesartan, kumarin) *in vivo* etkileşiminin de olabileceği göz ardı edilmemelidir.

#### **4.6. Gebelik ve laktasyon**

##### **Genel tavsiye**

Gebelik kategorisi: C

##### **Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)**

SALAGEN, sadece tedavinin beklenen faydasının fütüseye yönelik potansiyel riskten üstün olması koşuluyla gebe kalmaya çalışan kadınlara uygulanmalıdır.

SALAGEN, kontrasepsiyon kullanmayan çocuk doğurma potansiyelindeki kadınlarda önerilmemektedir.

##### **Gebelik dönemi**

Pilokarpinin insan fetal sağkalım ve gelişim üzerine etkileri konusunda insanlardan elde edilmiş veriler bulunmamaktadır. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar üreme toksisitesi olduğunu göstermiştir (Bkz. Bölüm 5.3 Klinik olmayan güvenlilik verileri).

SALAGEN, sadece beklenen faydasının fütüseye yönelik potansiyel risklerden üstün olması koşuluyla gebelik esnasında kullanılmalıdır.

##### **Laktasyon dönemi**

Yapılan hayvan çalışmalarında, pilokarpinin süte plazmadaki gözlenenlere benzer konsantrasyonlarda geçtiği gösterilmiştir.

Pilokarpinin anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir.

Emzirmenin çocuk açısından ve tedavinin kadın açısından faydası göz önünde bulundurularak, emzirme veya SALAGEN tedavisinden hangisinin bırakılacağına dair bir karar verilmelidir.

### **Üreme yeteneği/Fertilite**

Pilokarpinin erkek ve kadın fertilitesi üzerindeki etkisi bilinmemektedir. Fareler, sığırcılar ve köpekler üzerinde yapılan çalışmalarda spermatogenez üzerinde advers etkilerin olduğu gösterilmiştir. Sığırcılarda yapılan bir çalışma spermatogenesis ve dişi fertilitenin bozulma olasılığını göstermiştir (Bkz. Bölüm 5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri).

Fertilite üzerindeki etkilerin güvenlilik sınırı bilinmemektedir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalardan elde edilen veriler, pilokarpinin erkek ve kadın fertilitesine zarar verebileceğini göstermektedir.

Hayvanlar üzerinde yapılan mevcut çalışmaların sonuçlarına göre (Bkz. Bölüm 5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri), tedbir amaçlı olarak, SALAGEN tablet çocuk sahibi olmaya çalışan erkeklere ancak tedavinin beklenen faydasının fertilitenin göreceği potansiyel zararı dengelemesi koşuluyla uygulanmalıdır. SALAGEN, gebe kalmaya çalışan kadınlara ancak tedavinin beklenen faydasının fötüse yönelik potansiyel riskten üstün olması koşuluyla uygulanmalıdır.

### **4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler**

SALAGEN tedavisi sırasında baş dönmesi yaşayan hastaların araç ya da makine kullanmamaları önerilir.

Pilokarpinin oküler formlarının, derinliği algılamada azalmaya ve görme bulanıklığına sebep olduğu bildirilmiştir. Görme bulanıklığı, özellikle geceleri ve merkezi lens değişiklikleri olan hastalarda görme keskinliğini azaltabilir. (Bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri)

Bu durum oluşursa, hastalara gece araba kullanmamaları veya az ışıpta tehlikeli aktiviteler gerçekleştirmemeleri önerilmelidir.

#### **4.8. İstenmeyen etkiler**

SALAGEN tedavisi süresince ortaya çıkan istenmeyen etkilerin çoğu artan parasempatik stimülasyondan kaynaklanmaktadır. Bu istenmeyen etkiler doza bağlıdır ve genellikle orta şiddetli ve sınırlıdır. Bununla birlikte, ciddi istenmeyen etkiler de nadiren ortaya çıkabileceğinden hastanın dikkatle izlenmesi tavsiye edilir.

Advers reaksiyonlar; çok yaygın ( $\geq 1/10$ ); yaygın ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); yaygın olmayan ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); seyrek ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); çok seyrek ( $< 1/10.000$ ); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor) olarak aşağıda gösterilmiştir.

#### **Solunum, göğüs hastalıkları ve mediastinal hastalıklar**

Yaygın: Rinit

#### **Sinir sistemi hastalıkları**

Çok yaygın: Baş ağrısı

Yaygın: Baş dönmesi\*

#### **Göz hastalıkları**

Yaygın: Lakrimasyon artışı; bulanık görme; görme bozukluğu; konjunktivit; göz ağrısı

#### **Kardiyak hastalıklar**

Yaygın: Yüz kızarması (flushing) (vazodilatasyon); hipertansiyon; çarpıntılar

#### **Gastrointestinal hastalıklar**

Yaygın: Diyare; karın ağrısı; bulantı, kusma; kabızlık; aşırı tükürük salgısı, dispepsi

Yaygın olmayan: Flatulans

#### **Deri ve deri altı doku hastalıkları**

Çok yaygın: Hiperhidroz

Yaygın: Ürtiker, deri döküntüsü, prurit

#### **Böbrek ve idrar bozuklukları**

Çok yaygın: Pollaküri

Yaygın değil: İdrara sıkışma

## Genel hastalıklar ve uygulama yeri ile ilgili sorunlar

Çok yaygın: Grip sendromu

Yaygın: Asteni, titremeler

\* 65 yaş üzerinde hastalar tarafından anlamlı oranda daha sık bildirilen baş dönmesi dışında, advers deneyimlerin bildirilmesi açısından Salagen alan yaşlı ve genç hastalar arasında farklılık olduğuna dair herhangi bir işaret yoktur.

Pilokarpinin farmakolojik etkisine bağlı olarak ortaya çıkma olasılığı olan diğer istenmeyen etkiler şunlardır: Solunum güçlüğü, gastrointestinal ağrı, atrioventriküler blok, taşikardi, bradikardi, aritmi, hipotansiyon, şok, tremor, mental durum değişiklikleri, amnezi, halüsinasyon, ruh halinde hızlı değişiklik, zihin karışıklığı hali ve ajitasyon.

### Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir ([www.titck.gov.tr](http://www.titck.gov.tr) e-posta: [tufam@titck.gov.tr](mailto:tufam@titck.gov.tr); tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

### **4.9. Doz aşımı ve tedavisi**

Aşırı doz, hem muskarinik hem de nikotinik etkilerle karakterize edilen bir 'kolinerjik krize' neden olabilir.

Muskarinik etkilere bağlı doz aşımı belirtileri karın krampları, ishal, bulantı ve kusma, istem dışı dışkılama ve idrara çıkma, terleme, salivasyon, artmış bronşiyal sekresyonlar, miyoz, bradikardi ve hipotansiyonu içerebilir.

Nikotinik etkiler istemsiz seğirmeyi, fasikülasyonları ve genel kuvvetsizliği içerebilir.

Parenteral atropin muskarinik etkilere karşı bir antidot olarak kullanılabilir. Destek tedavisi gerektiği gibi verilmelidir; solunum depresyonu şiddetli ise suni solunum yapılmalıdır.

## 5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

### 5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Parasempatomimetikler

ATC kodu: N07A X01

#### Etki mekanizması

Pilokarpin dominant muskarinik farmakolojik etki gösteren kolinerjik parasempatomimetik bir ajandır. Yeterli dozda pilokarpin ter, salya, gözyaşı, sindirim sistemi, pankreas gibi ekzokrin bezlerinin, intestinal bezlerin ve solunum sistemi mukoz hücrelerinin sekresyonunu arttırabilir.

#### Farmakodinamik etkiler

Intestinal sistem düz kasının doza bağlı olarak stimüle edilmesi tonüsü ve motiliteyi arttırabilir, spazm ve tenezme neden olabilir. Bronşial düz kas tonusu artabilir. Üriner sistem, safra kesesi ve safra kanalı düz kasının tonüsü ve motilitesi artabilir.

Pilokarpinin kardiyovasküler sistem üzerinde paradoksik etkileri olabilir. Bir muskarinik agonistin beklenen etkisi vazodepresyondur fakat pilokarpin uygulaması hipotansiyon epizodunu takiben hipertansiyona neden olabilir. Pilokarpin kullanımı ile hem bradikardi hem de taşikardi görüldüğü bildirilmiştir.

#### Klinik etkililik ve güvenlilik

Sağlıklı erkek gönüllülerdeki bir çalışmada, 5 ve 10 mg SALAGEN uygulamalarından 20 dakika sonra, tükürük akışında bir artış kaydedilmiş olup, bu artış 1. saatin sonunda en üst seviyeye ulaşmış ve 3-5 saat kadar devam etmiştir.

- Baş ve boyun kanseri hastaları için:

Radyasyondan kaynaklanan kserostomisi olan baş ve boyun kanseri hastalarında yapılan 2 adet 12 haftalık randomize, çift-kör, plasebo-kontrollü klinik çalışmada, SALAGEN tedavisi ağız kuruluğunu azaltmıştır, çalışmalardan birinde ise bu durum tedaviden 12 hafta sonrasına dek ortaya çıkmamıştır. SALAGEN tedavisi ayrıca tükürük akışını da artırır. Kuruluk ile ilgili en önemli gelişme başlangıçta ölçülebilir tükürük akışı olmayan hastalarda kaydedilmiştir.



Her iki çalışmada da bazı hastalarda kserostominin genel durumunda sıvı içmeden konuşma ve ağız rahatlığında iyileşmeler saptanmış ve ağız kuruluğu için eş zamanlı tedavi (suni tükürük gibi) kullanımı azalmıştır.

- Sjögren sendromlu hastalar için:

Primer veya sekonder Sjögren sendromu tanısı konulmuş hastalarda, 12 haftalık randomize, çift-kör plasebo kontrollü iki ayrı klinik çalışma yapılmıştır. Her iki çalışmada da hastaların çoğunun, primer Sjögren sendromu Avrupa kriterlerine uyduğu gözlenmiştir. SALAGEN'in tükürük üretimini stimüle edip edemediği değerlendirilmiştir. Plasebo ile karşılaştırıldığında, ilk dozu takiben üretilen tükürük miktarında artış gözlenmiş ve çalışmalar süresince ortalama bir doz yanıt modelinde korunmuştur.

Plasebo ile karşılaştırıldığında hem ağız kuruluğu hem de göz kuruluğundaki global iyileşmenin istatistiksel olarak anlamlı olduğu gözlenmiştir.

Sjögren sendromu olan hastalarda uzun vadeli (>12 hafta) tedavide Salagen'in etkililiği belirlenmemiştir.

## **5.2. Farmakokinetik özellikler**

### **Genel özellikler**

#### Emilim:

Bir multiple doz farmakokinetik çalışmada iki gün süreyle günde 3 defa 5 veya 10 mg pilokarpin hidroklorür verilen sağlıklı örneklerde son dozu takiben  $T_{maks}$  yaklaşık 1 saat, eliminasyon  $T_{1/2}$  yaklaşık 1 saat, ortalama  $C_{maks}$  5 ve 10 mg dozlar için sırasıyla 15 ng/ml ve 41 ng/ml olarak belirlenmiştir.

Yağ oranı yüksek gıdalar ile alındığında pilokarpinin SALAGEN'den absorpsiyon oranı azalmıştır. Sağlıklı örneklerdeki tokluk ve açlık koşulları için sırasıyla ortalama  $T_{max}$  değerleri 1,47 saat ve 0,87 saat, ortalama  $C_{maks}$  değerleri ise 51,8 ng/ml ve 59,2 nanogram/ml'dir.

#### Dağılım:

Pilokarpin yüksek düzeyde dağılım gösterir; görünür dağılım hacmi 2,1 L/kg'dır. Hayvanlarda yapılan çalışmalar pilokarpinin plazmadakine benzer konsantrasyonlarda anne sütüne geçtiğine işaret etmektedir. Ayrıca klinik öncesi çalışmalarda yüksek

dozlarda pilokarpinin beyin kan bariyerini geçebildiğini göstermiştir. Pilokarpın plazma proteinlerine bağlanmaz.

#### Biyotransformasyon:

Pilokarpın büyük oranda CYP2A6 yoluyla metabolize edilir. Pilokarpinin pilokarpik aside biyodönüşümünde serum esterazları da görev almaktadır

#### Eliminasyon:

Dozun yaklaşık %35'i idrarda 3-hidroksipilokarpin olarak elimine edilir ve dozun yaklaşık %20'si idrarla değişmeden atılır. Pilokarpın için ortalama eliminasyon yarı ömrü, tekrarlanan 5 ve 10 mg oral dozlardan sonra sırasıyla 0,76 ve 1,35 saattir.

#### Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

SALAGEN tabletler doğrusal farmakokinetik göstermektedir.

#### **Hastalardaki karakteristik özellikler**

Geriyatrik popülasyon: Yaşlı erkek genç erkeklerden alınan verilerle karşılaştırılabilir. Azalan dağılım hacimlerine bağlı olarak, az sayıdaki sağlıklı yaşlı kadın gönüllülerin ortalama EAA değerleri, yaşlı ve genç erkek gönüllülerin yaklaşık olarak iki katıdır. Buna rağmen farmakokinetikte gözlenen farklılıklar yaşlı ve genç kadın hastalar arasındaki istenmeyen etki sıklığına yansımamıştır. Yaşlı hastalarda doz ayarlamasına gerek yoktur.

Böbrek yetmezliği: Hafif ve orta şiddette böbrek yetmezliği olan hastalarda yapılan pilokarpinin farmakokinetik çalışmasında, pilokarpinin atılımında normal böbrek fonksiyonu olan hastalar ile önemli bir farklılık olmadığı gösterilmiştir.

#### **5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri**

##### Genotoksisite ve Karsinogenesisite

Pilokarpın bir dizi *in vitro* ve *in vivo* genotoksisite çalışmasında genotoksik potansiyel sergilememiştir. Kemirgenler üzerinde yapılan yaşam boyu oral karsinogenesisite çalışmalarında, pilokarpın farelerdeki tümör insidansında artışa neden olmamış, ancak maksimum önerilen insan dozunun 15 katı maruziyette sıçanlarda benign feokromositomaların insidansında artışla ilişkilendirilmiştir, dolayısıyla klinik kullanım açısından anlamlı kabul edilmemektedir. Klinik öncesi veriler, klasik

genotoksisite ve karsinojenik potansiyel çalışmalarına dayalı olarak insanlar için özel bir tehlike ortaya koymamıştır.

#### Fertilite

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar kronik pilokarpin maruziyetleri sonrasında erkek üreme yolunda advers etkiler görüldüğünü göstermiştir. Sıçanlar ve köpeklerde sırasıyla 28 günlük ve 6 aylık oral maruziyetler sonrasında spermatogenezin bozulduğu gözlenmiştir. 2 yıl boyunca pilokarpin verilen farelerin testis ve bulboüretal bezlerinde histopatolojik değişiklikler gözlenmiştir.

İnsanlar üzerindeki etkilerin güvenilirlik sınırı bilinmemektedir. Ancak, vücut yüzey alanı ( $\text{mg}/\text{m}^2$ ) karşılaştırmaları, bozulmuş fertilitayla ilişkili en düşük dozun (köpeklerde  $3 \text{ mg}/\text{kg}/\text{gün}$ ) maksimum önerilen insan dozunun yaklaşık 3 katı olduğunu ve dolayısıyla insanlara yönelik riskin olasılık dışı bırakılamayacağını göstermektedir. Sıçanlar üzerinde yapılan bir çalışma da kadın fertilitasının bozulma olasılığı olduğunu göstermiştir (Bkz. Bölüm 4.6 Gebelik ve Laktasyon).

#### Üreme Toksisitesi

Gebe sıçanlar üzerinde yapılan çalışmalar, 50 kg'lık bir insan için önerilen maksimum dozun yaklaşık 26 katı dozlarda ortalama fetal vücut ağırlığında tedaviyle ilişkili düşüşler ve iskelet varyasyonları insidansında artışlar olduğunu göstermiştir (vücut yüzey alanı ( $\text{mg}/\text{m}^2$ ) karşılaştırmalarına dayalı olarak). Bu etkiler maternal toksisite oluşturan dozlarda ortaya çıkmıştır. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda teratojenik etki olduğuna dair herhangi bir bulgu saptanmamıştır.

Peri ve postnatal gelişim çalışmalarında ölü doğum insidansında tedaviyle ilişkili artışlar, azalmış yenidoğan sağkalımı ve köpek yavrularının ortalama vücut ağırlığında düşüş gözlenmiştir. Bu etkilerin güvenilirlik sınırı hesaplanamamaktadır. Ancak, vücut yüzey alanı ( $\text{mg}/\text{m}^2$ ) karşılaştırmaları etkinin 50 kg'lık bir insan için önerilen maksimum dozun yaklaşık 5 katı bir dozda meydana geldiğini göstermektedir. Bu bulguların klinik açıdan anlamlılığı bilinmemektedir (Bkz. Bölüm 4.6 Gebelik ve laktasyon).

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

### **6.1. Yardımcı maddelerin listesi**

Mikrokristalin selüloz

Stearik asit

Hipromelloz

Titanyum dioksit

Makrogol 400

Karnauba mumu

### **6.2. Geçimsizlikler**

Yoktur.

### **6.3. Raf ömrü**

36 ay

### **6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler**

25°C altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

Işık ve nemden koruyunuz.

### **6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği**

SALAGEN 5 mg Film Kaplı Tablet, 84 tablet Al/PVC/PVDC blister ambalajda sunulmaktadır. Her bir blister 14 tablet ihtiva eder. Herbir karton kutu 6 adet blister ihtiva eder.

### **6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler**

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelik”lerine uygun olarak imha edilmelidir.

## **7. RUHSAT SAHİBİ**

ADEKA İlaç San. ve Tic. A.Ş.

55020-İlkadım/SAMSUN

**8. RUHSAT NUMARASI(LARI)**

2016/868

**9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsat tarihi: 09.12.2016

Ruhsat yenileme tarihi:

**10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**