

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. 6 haftalık bir kullanımı takiben etkinlik saptanmıştır.

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.

Geriyatrik 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 veya anterior oda derinliğinin azaldığı dar açılı glokom gibi hastalıklarda kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Genel

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

Göz

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.

Akciğer hastalıkları

Pilokarpinin astım hastalarında hava yollarının rezistansını arttırdığı bildirilmiştir. SALAGEN, kontrol edilen astımı olan hastalarda, potansiyel risk ve fayda tedaviyi uygulayan hekim tarafından değerlendirilerek dikkatle ve tıbbi gözetim altında uygulanmalıdır.

Kronik bronşit ve/veya kronik obstrüktif akciğer hastalığı olan kişilerde hiperaktif hava yolları bulunduğu; artan bronşiyal düz kas tonusu ve artan bronşiyal sekresyon sonucu istenmeyen etkiler ortaya çıkabilmektedir.

Bu nedenle SALAGEN, kronik obstrüktif hava yolları hastalığı olan kişilerde dikkatle kullanılmalıdır.

Kardiyovasküler hastalıklar

Ciddi kardiyovasküler hastalıkları olan kişiler; pilokarpin tarafından indüklenen geçici hemodinamik değişiklikleri ya da kalp ritmini kompanse edemeyebilir. SALAGEN, ciddi kardiyovasküler hastalıkları olan kişilerde, potansiyel risk ve fayda tedaviyi uygulayan hekim tarafından değerlendirilerek dikkatle ve tıbbi gözetim altında uygulanmalıdır.

Safra sistemi

Kolelityazisi veya safra yolu hastalığı olan ya da olduğundan şüphelenilen kişilere SALAGEN dikkatli verilmelidir. Safra kesesinin ya da safra yolu düz kasının kontraksiyonu kolesistit, kolanjit ve safra yolu tıkanmasını içeren komplikasyonlara neden olabilir.

Sindirim sistemi

Asit sekresyonunda artış riski nedeniyle, SALAGEN peptik ülserli hastalarda dikkatle kullanılmalıdır.

Merkezi sinir sistemi

Pilokarpin hidroklorür gibi kolinerjik agonistlerin, merkezi sinir sistemi üzerinde doza bağlı etkileri olabilir. Bu durum, kognitif veya psikiyatrik rahatsızlıkları olan hastalarda gözönünde bulundurulmalıdır.

Böbrek ve üriner sistem

Pilokarpin, özellikle nefrolitiazis hastalarında, üreter düz kası tonusunu artırarak teorik olarak renal kolik (veya "üreteral reflü") de artışa neden olabilir.

SALAGEN, böbrek yetmezliği olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

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

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

Pilokarpin, birlikte kullanılan diğer ilaçların antikolinerjik etkilerini antagonize edebilir. Bu etkiler antikolinerjik özellikleri birlikte kullanılan ilaçların (atropin, inhale ipratropium v.s.) terapötik etkisine katkıda bulunuyorsa gözönünde bulundurulmalıdır.

Hiçbir resmi ilaç etkileşimi çalışması yapılmamış olmakla birlikte, Sjögren ya da diğer 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.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlara ilişkin hiçbir klinik etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyona ilişkin hiçbir klinik etkileşim çalışması yürütülmemiştir

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

SALAGEN, sadece tedavinin beklenen faydasının fötüse 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 fötüse 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, sıçanlar ve köpekler üzerinde yapılan çalışmalarda spermatogenez üzerinde advers etkilerin olduğu gösterilmiştir. Sıçanlarda yapılan bir çalışma spermatogenesis ve dişi fertilitésinin 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 fertilitésine 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 ışıkta 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 ($>1/10$); yaygın ($\geq 1/100$, $<1/10$); yaygın olmayan ($>1/1000$, $<1/100$); seyrek ($> 1/1000$, $<1/10,000$); çok seyrek ($<1/10000$); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor) olarak aşağıda gösterilmiştir.

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Yaygın: Rinit

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Yaygın: Hipersensitivite

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: Hipertansiyon; çarpıntılar

Vasküler hastalıklar

Yaygın: Sıcak basması, vazodilatasyon.

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Diyare; karın ağrısı; bulantı, kusma; kabızlık; aşırı tükrük 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 bağı 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.

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Uyarılma, konvülsiyon gibi merkezi nörolojik etkiler ve bradikardi, hipotansiyon gibi kardiyak etkiler ve şok yüksek terapötik dozlarda gözlenebilir.

Günde üç defa 10 mg'dan daha yüksek alınan dozlar için güvenlilik bilgileri mevcut değildir.

Tedavi; paranteral olarak atropin uygulanmasını solunum ve dolaşımı desteklemek için uygun önlemlerin alınmasını ve akciğer ödeminin giderilmesini içerir. Pilokarpinin diyalizle uzaklaştırılıp uzaklaştırılmayacağı bilinmemektedir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Parasempatomimetikler

ATC kodu: N07A X01

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 artırabilir.

Intestinal sistem düz kasının doza bağı olarak stimüle edilmesi tonüsü ve motiliteyi artırabilir, 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.

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.

Sjörge 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.

SALAGEN tablet, pilokarpinin C_{maks} ve EAA (Eğri Altı Alan)'sı için 2.5 ila 20 mg'lık dozlar arasında doz oransallığı sergilemektedir.

C_{maks} 'a benzer şekilde, EAA tokluk ve açlık koşullarında anlamlı derecede farklılık göstermemiş olup, sağlıklı gönüllülerde tokluk ve açlık koşullarında sırasıyla 174 ve 183 nanogram saat/ml olarak belirlenmiştir. Pilokarpinin genel maruziyeti yemeklerden etkilenmemektedir.

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. C_{maks} 'a benzer şekilde, EAA tokluk ve açlık koşullarında anlamlı derecede farklılık göstermemiş olup, sağlıklı gönüllülerde tokluk ve açlık koşullarında sırasıyla 174 ve 183 nanogram.saat/ml olarak belirlenmiştir. Pilokarpinin genel maruziyeti yemeklerden etkilenmemektedir.

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. Pilokarpin plazma proteinlerine bağlanmaz.

Biyotransformasyon:

Pilokarpin 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. Pilokarpin 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

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.

Karaciğer yetmezliği: Hafif ve orta derecede karaciğer yetmezliği bulunan hastalarda 5 mg dozun uygulanmasını takiben total plazma klerensinde %30'luk bir azalma ve maruziyette 2 kat artma görülmüştür. Doruk plazma seviyeleri yaklaşık %30 artmış ve yarı ömür 2.1 saate uzamıştır.

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.

Pediyatrik popülasyon: İlacın çocuklardaki emniyet ve etkinliği saptanmamıştır.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Genotoksisite ve Karsinojenisite

Pilokarpin bir dizi *in vitro* ve *in vivo* genotoksisite çalışmasında genotoksik potansiyel sergilememiştir. Kemirgenler üzerinde yapılan yaşam boyu oral karsinojenisite çalışmalarında, pilokarpin 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 bulboüretral bezlerinde histopatolojik değişiklikler gözlenmiştir.

İnsanlar üzerindeki etkilerin güvenlilik sınırı bilinmemektedir. Ancak, vücut yüzey alanı (mg/m^2) karşılaştırmaları, bozulmuş fertilitateyle 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 fertilitatesinin 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 (mg/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 (mg/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 (E171)

Makrogol 400

Karnauba mumu

6.2. Geçimsizlikler

Yoktur.

6.3. Raf ömrü

36 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin 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 Yönetmeliği"lerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

NOVARTIS Ürünleri

34912 Kurtköy İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

121-98

9. İLK RUHSAT TARİHİ/ RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 27.02.2007

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB' ÜN YENİLENME TARİHİ

-