

## **VALMISTEYHTEENVETO**

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Salagen 5 mg tabletti, kalvopäällysteinen

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 5 mg pilokarpiinihydrokloridia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Salagen-kalvopäällysteiset tabletit ovat valkoisia, pyöreitä, kaksoiskuperia tabletteja, joiden toisella puolella on merkintä "SAL" ja toisella puolella "5".

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

- Vaikeasta kserostomiasta kärsiville potilaille sylkirauhasten vajaatoiminnan oireiden lievitykseen pään ja kaulan syöpäkasvaimen sädehoidon jälkeen.
- Kuivan suun ja kuivien silmien aiheuttamien oireiden hoitoon potilaille, joilla on Sjögrenin oireyhtymä.

### 4.2 Annostus ja antotapa

#### Annostus

- Pää- ja kaulasyöpäpotilaat:  
Suositettava alkuannos aikuisille on yksi 5 mg:n tabletti kolme kertaa päivässä. Maksimaalinen terapeuttinen vaikutus saavutetaan normaalisti 4-8 viikon kuluttua hoidon aloittamisesta. Potilaille, joilla hoito ei ole tehonnut odotusten mukaisesti 4 hoitoviikon jälkeen ja jotka sietävät hyvin annostusta 5 mg kolmesti päivässä, voidaan annosta suurentaa 30 mg:aan päivässä. Annosten suurentaminen voi kuitenkin lisätä lääkkeen haittavaikutuksia. Hoito tulee keskeyttää, mikäli kserostomia ei ole helpottunut 2-3 kuukauden kuluessa hoidon aloittamisesta.
- Potilaat, joilla on Sjögrenin oireyhtymä:  
Suositettava annos aikuisille on yksi 5 mg:n tabletti neljä kertaa päivässä. Potilailla, jotka ovat sietäneet hyvin annostusta 5 mg neljästi päivässä, mutta joilla hoito ei ole tehonnut riittävästi, voidaan harkita annoksen suurentamista aina 30 mg:aan päivässä jaettuna useaan annokseen. Hoito tulee lopettaa, mikäli kuivasta suusta ja kuivista silmistä aiheutuneet oireet eivät ole lieventyneet 2-3 kuukauden kuluttua.

#### Erityispotilasryhmät

##### *Iäkkäät potilaat:*

Iäkkäiden potilaiden lääkeannostusta ei tarvitse muuttaa normaalista.

##### *Pediatriiset potilaat:*

Lääkevalmisteen turvallisuutta ja tehoa hoidettaessa lapsipotilaita ei ole varmistettu.

*Potilaat, joilla on heikentynyt maksan toiminta:*

Jos potilaalla on keskivaikea tai vaikea maksakirroosi, hoito tulisi aloittaa suositusta pienemmillä päiväannoksilla. Sietokyvyn ja turvallisuuden mukaan annosta voidaan vähitellen suurentaa normaaliin vuorokausiannostukseen 5 mg kolmesti päivässä.

*Potilaat, joilla on heikentynyt munuaisten toiminta:*

Pilokarpiinin ja sen aineenvaihduntatuotteiden munuaisten kautta tapahtuvasta erityksestä ei ole olemassa riittävästi tietoa, jotta sen tärkeyttä voitaisiin arvioida. Näin ollen erityisiä ohjeita annosten sovittamiseksi tällaisille potilaille ei voida antaa (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

#### Antotapa

- Pää- ja kaulasyöpäpotilaat:  
Tabletit tulisi nauttia vesilasillisen kanssa aterian yhteydessä tai heti sen jälkeen. Päivän viimeinen tabletti tulisi ottaa aina ilta-aterian yhteydessä.
- Potilaat, joilla on Sjögrenin oireyhtymä:  
Tabletit tulisi nauttia vesilasillisen kanssa aterian yhteydessä ja nukkumaan mentäessä.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineelle.

Salagen on vasta-aiheinen potilaille, joilla on kliinisesti vaikea, hallitsematon sydän- tai munuaissairaus, hallitsematon astma ja jokin muu krooninen sairaus, jota kolinergiset agonistit voivat pahentaa.

Salagen on vasta-aiheinen silloin, kun mioosi ei ole toivottu, kuten akuutissa iriitissä.

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varoimet**

Varovaisuutta on syytä noudattaa hoidettaessa potilaita, jotka tunnetusti hikoilevat (tai joiden odotetaan hikoilevan) runsaasti eivätkä voi juoda riittävästi nesteitä, koska näissä tapauksissa seurauksena voi olla nestehukka.

Pilokarpiinin on todettu lisäävän astmapotilaiden hengitysteiden vastusta. Potilaat, joilla on vaikea sydän- ja verisuonisairaus, eivät ehkä myöskään pysty kompensoimaan pilokarpiinin aiheuttamia ohimeneviä verenvirtaukseen tai sydämen rytmiin kohdistuvia muutoksia. Tästä syystä Salagenia tulee antaa hallinnassa olevaa astmaa tai vaikeaa sydän- ja verisuonisairautta sairastaville potilaille vain, jos hoidosta saatavan hyödyn uskotaan olevan riskejä suuremman ja vain lääkärin tarkassa valvonnassa.

Salagenin käytössä on noudatettava varovaisuutta seuraavien sairauksien/tautien yhteydessä:

- krooninen bronkiitti ja/tai krooninen obstruktiivinen keuhkosairaus. Näillä potilailla on hyperreaktiiviset hengitystiet ja heillä saattaa esiintyä keuhkoputkien sileän lihaksen tonuksen lisääntymisestä tai keuhkoputkien eritteiden lisääntymisestä johtuvia haittavaikutuksia.
- todettu tai epäilty sappikivitauti tai sappitiehyiden sairaus. Sappirakon tai sappitiehyiden sileiden lihasten supistukset voivat lisätä komplikaatioita, joita ovat mm. kolekystiitti, kolangiitti ja sappitiehyiden tukos.
- maha- tai pohjukaissuolihaava, koska hapon erityys voi lisääntyä.
- taustalla olevat kognitiiviset tai psyykkiset häiriöt. Kolinergisillä agonisteilla, kuten pilokarpiinihydrokloridilla, voi olla annoksesta riippuvia keskushermostovaikutuksia.
- munuaisten vajaatoiminta.
- pilokarpiini voi lisätä virtsanjohtimen sileiden lihasten tonusta, ja teoriassa aiheuttaa munuaiskivikipukohtauksen (tai "ureteraalisen refluksen") erityisesti potilaille, joilla on munuaiskivitauti.
- Salagenia tulee antaa varoen ahdaskulmaglaukoomaa sairastaville potilaille.

#### 4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Salagenia tulee antaa varoen beeta-adrenergisia antagonisteja saaville potilaille johtumishäiriöiden riskin vuoksi.

Salagenin antaminen samanaikaisesti parasympatomimeettisiä vaikutuksia sisältävien lääkkeiden kanssa odotetaan johtavan additiivisiin farmakologisiin vaikutuksiin.

Pilokarpiini voi vastustaa muiden samanaikaisesti käytettyjen lääkkeiden antikolinergisia vaikutuksia (esim. atropiini, sisäänhengitetty ipratropiumi).

Varsinaisia lääkkeiden yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty, mutta seuraavia lääkkeitä käytettiin samanaikaisesti vähintään 10 %:lla potilaista jommassakummassa tai molemmissa Sjögrenin oireyhtymän hoidon tehoa mittaavissa tutkimuksissa: asetyylisalisyylihappo, tekokyneleat, kalsium, konjugoidut estrogeenit, hydroksiklorokiinisulfaatti, ibuprofeeni, levotyroksiininatium, medroksiprogesteroniasetaatti, metotreksaatti, monivitamiinit, naprokseeni, omepratsoli, parasetamoli ja prednisoni. Kummankaan tehoa mittaavan tutkimuksen aikana ei todettu lääketoksisuutta.

*In vitro* -kokeissa pilokarpiinin on todettu toimivan CYP2A6:n estäjänä. Näin ollen CYP2A6:n toiminnan estymistä sekä interaktioiden mahdollisuutta CYP2A6-substraattien (esim. irbesartaani, kumariini) kanssa *in vivo* ei voida pois sulkea (ks. kohta 5.2).

#### 4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

##### Raskaus:

Tämän lääkevalmisteen turvallisuutta raskaana oleville naisille ei ole osoitettu. Pilokarpiinin vaikutuksista ihmisköön henkijäämiseen ja sikiön kehitykseen ei ole tietoa. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (katso kohta 5.3).

Salagenia ei suositella raskauden aikana eikä naisille, jotka voivat tulla raskaaksi eivätkä käytä ehkäisyä.

##### Imetys:

Eläinkokeissa pilokarpiinin on todettu erittyvän maitoon samoina pitoisuuksina kuin plasmaan. Ei tiedetä, erittykö pilokarpiini äidinmaitoon myös ihmisillä. Imetys tulee lopettaa tai Salagen-hoito keskeyttää.

##### Hedelmällisyys:

Pilokarpiinin vaikutuksia miehen ja naisen hedelmällisyyteen ei tunneta. Hiirillä, rotilla ja koirilla tehdyissä tutkimuksissa on havaittu haittavaikutuksia spermatogeneesissä. Rotilla suoritetussa tutkimuksessa on lisäksi nähty viitteitä mahdollisesta hedelmällisyyden häiriöistä naarailla (katso kohta 5.3). Hedelmällisyyteen liittyvien vaikutusten turvallisuusrajaa ei tunneta.

Käytössä olevien eläinkoetulosten perusteella (ks. kohta 5.3) Salagen tabletteja olisi varotoimena määrättävä vain yksittäistapauksissa sellaisille miehille, jotka parhaillaan yrittävät hankkia lasta, ja tällöin ainoastaan, jos hoidosta odotettavissa oleva hyöty ylittää mahdollisen hedelmällisyshäiriöiden riskin.

#### 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Potilaita, joilla ilmenee Salagen-hoidon aikana huimausta, tulee neuvoa välttämään ajamista ja koneiden käyttöä.

Pilokarpiinin on raportoitu aiheuttaneen syvyytnäön heikkenemistä ja näön hämärtymistä. Jälkimmäinen saattaa johtaa tarkkuusnäön heikkenemiseen, varsinkin yöllä sekä potilailla, joilla on mykiön keskiosan muutoksia. Jos tällaista ilmenee, potilaita tulee neuvoa välttämään ajamista ja vaativien työtehtävien tekemistä hämärässä valaistuksessa.

## 4.8 Haittavaikutukset

Useimmat Salagen-hoidon aikana havaitut haittavaikutukset johtuivat lisääntyneestä parasympaattisesta stimulaatiosta. Nämä haittavaikutukset olivat annoksen suuruudesta riippuvia ja tavallisesti lieviä ja rajoittuneita. Vakaviakin haittavaikutuksia voi satunnaisesti esiintyä ja sen vuoksi potilaan huolellinen tarkkailu hoidon aikana on suositettavaa.

Valvotuissa kliinisissä tutkimuksissa havaittiin seuraavia haittavaikutuksia:

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), hyvin harvinainen ( $< 1/10\ 000$ ), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

### Hermosto

Hyvin yleinen: päänsärky

Yleinen: huimaus

### Silmät

Yleinen: kyynelnesteen erityis; näön hämärtyminen; poikkeava näkökyky; sidekalvotulehdus, silmäkipu

### Sydän

Yleinen: äkillinen punoitusreaktio (verisuonten laajeneminen); verenpaineen nousu; sydämentykytys

### Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Yleinen: riniitti

### Ruuansulatuselimestö

Yleinen: ruuansulatushäiriöt; ripuli; mahakipu; pahoinvointi, oksentelu; ummetus, lisääntynyt syljeneritys

Harvinainen: ilmavaivat

### Iho ja ihonalainen kudokset

Hyvin yleinen: hikoilu

Yleinen: allergiset reaktiot, mukaan lukien ihottuma, kutina

### Munuaiset ja virtsatie

Hyvin yleinen: lisääntynyt virtsaamistiheys

Melko harvinainen: lisääntynyt virtsaamisen tarve

### Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Hyvin yleinen: flunssaoireet

Yleinen: astenia, vilunväristykset

Salagen-hoitoa saavien vanhojen ja nuorten potilaiden välillä ei todettu eroja haittavaikutusten suhteen. Poikkeuksena oli huimaus, jota esiintyi huomattavasti useammin yli 65-vuotiailla potilailla.

Seuraavia pilokarpiinin farmakologisesta vaikutuksesta johtuvia haittavaikutuksia on julkaistu lääketieteellisessä kirjallisuudessa: hengenahdistus, gastrointestinaalinen spasmi, eteis-kammiokatkos, takykardia, bradykardia, sydämen rytmihäiriöt, matala verenpaine, sokki, vapina ja henkisen tilan muutokset mukaan lukien muistin menetys, hallusinaatiot, mielialan horjuvuus, sekavuus, agitaatio.

### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)  
Lääkealan turvallisuus- ja  
kehittämiskeskus Fimea  
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri  
PL 55  
00034 FIMEA

#### **4.9 Yliannostus**

Yliannostus voi johtaa kolinergiseen kriisiin, johon kuuluu sekä muskariinisia että nikotiinergisiä vaikutuksia.

Yliannostukseen viittaavia muskariinisia oireita voivat olla vatsan kouristelut, ripuli, pahoinvointi ja oksentelu, ulosteen ja virtsan pidätyskyvyttömyys, hikoilu, lisääntynyt syljeneritys, lisääntynyt keuhkoputkieritteiden määrä, mioosi, bradykardia ja hypotensio.

Nikotiinergisiä vaikutuksia voivat puolestaan olla tahattomat lihasten värähtelyt, faskikulaatiot ja yleistynyt heikotus.

Muskariinivaikutusten antidootina voidaan käyttää parenteraalisesti annettavaa atropiinia. Lisäksi on annettava elintoimintoja tukevaa hoitoa tarpeen mukaan, ja vakava-asteisen hengityslaman yhteydessä on annettava tekohengitystä.

### **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

#### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Parasymptomimeetit, ATC-koodi: N07 AX01.

##### Vaikutusmekanismi

Pilokarpiini on farmakologisilta vaikutuksiltaan laajakirjoinen kolinerginen parasymptomimeettinen aine, joka stimuloi pääasiassa muskariinireseptoreita. Terapeuttisesti annosteltuna pilokarpiini voi lisätä eksokriinisten rauhasen, kuten hiki-, sylki-, kyynel-, maharauhasten, haiman ja suoliston rauhasen sekä hengitysteiden limarauhasten eritystä.

##### Farmakodynaamiset vaikutukset

Annoksesta riippuva suoliston sileän lihaksen stimulaatio voi lisätä suoliston tonusta, motiliteettia, spasmeja sekä virtsaamisen ja ulostamisen tarvetta. Salagen voi lisätä myös keuhkoputkien sileiden lihasten tonusta. Samoin virtsateiden, sappirakon ja sappitiehyiden sileiden lihasten tonus ja motiliteetti voi lisääntyä.

Pilokarpiinilla voi olla ristiriitaisia vaikutuksia sydämeen ja verisuonistoon. Muskariiniagonistin pitäisi alentaa verenpainetta, mutta pilokarpiinin antaminen voi lyhyen hypotensiojakson jälkeen nostaakin verenpainetta. Bradykardiaa ja takykardiaa on myös raportoitu pilokarpiinin käytön yhteydessä.

##### Kliininen teho ja turvallisuus

Terveillä vapaaehtoisilla miehillä tehdyssä tutkimuksessa yhden 5 ja 10 mg Salagen-annoksen jälkeen syljen erityksen lisääntyminen havaittiin 20 minuutin kuluttua lääkkeen antamisesta. Lisääntynyt syljen erityksen kesti 3-5 tuntia ja saavutti huippunsa yhden tunnin kuluttua annoksesta.

- Pää- ja kaulasyöpöpotilaat:

Kahdessa 12 viikkoa kestäneessä satunnaistetussa lumekontrolloidussa kliinisessä kaksoissokkotutkimuksessa Salagen vähensi suun kuivumista pään ja kaulan syöpäkasvaimen sädehoidon aiheuttamasta kserostomiasta kärsivillä potilailla. Toisessa näistä tutkimuksissa Salagen tehoosi vasta 12 hoitoviikon jälkeen. Lisäksi Salagen-hoito lisäsi syljen eritystä. Suurin paraneminen suun kuivumisessa havaittiin potilailla, joilla ei lähtötasolla esiintynyt mitattavaa syljen eritystä. Molemmissa tutkimuksissa osa potilaista havaitsi kserostomian kokonaistilanteen kohenevan, puhuttaessa ilmenevän suun kostuttamistarpeen vähenevän ja suun yleistilan paranevan. Myös muiden suun kuivumista helpottavien hoitojen (kuten esim. tekosyljen) käyttöä voitiin vähentää.

- Potilaat, joilla on Sjögrenin oireyhtymä:  
Potilailla, joilla oli todettu primaarinen tai sekundaarinen Sjögrenin oireyhtymä, suoritettiin kaksi erillistä 12 viikon satunnaistettua lumekontrolloitua kliinistä kaksoissokkotutkimusta. Molemmissa tutkimuksissa suurin osa potilaista täytti eurooppalaiset primäärin Sjögrenin oireyhtymän kriteerit. Tutkimuksissa tutkittiin Salagenin kykyä lisätä syljentuotantoa. Lumelääkitykseen verrattuna syljentuotanto lisääntyi ensimmäisen annoksen jälkeen ja syljentuotannon lisäys säilyi tutkimuksen ajan.  
Tutkimuksissa todettiin lumelääkitykseen verrattuna tilastollisesti merkitsevää kuivan suun ja kuivien silmien oireiden paranemista.  
Salagenin tehoa ei ole osoitettu Sjögrenin oireyhtymää sairastavilla potilailla pitkäaikaishoidon (> 12 viikkoa) aikana.

## 5.2 Farmakokineetiikka

### Imeytyminen

Farmakokineettisessä moniannostutkimuksessa koehenkilöille annettiin 5 tai 10 mg pilokarpiinihydrokloridia kolme kertaa päivässä kahden päivän ajan.  $T_{max}$  viimeisen annoksen jälkeen oli noin yksi tunti, puoliintumisaika ( $T_{1/2}$ ) noin yksi tunti ja keskimääräinen  $C_{max}$  oli 15 ng/ml 5 mg:n ja 41 ng/ml 10 mg:n annoksilla.

Kun terveet miespuoliset koehenkilöt nauttivat lääkkeen rasvapitoisen ravinnon yhteydessä, pilokarpiinin imeytyminen Salagen-tableteista väheni. Keskimääräiset  $T_{max}$  -arvot olivat 1,47 tuntia ravintoa nauttineilla ja 0,87 tuntia paastonneilla koehenkilöillä sekä keskimääräiset  $C_{max}$  -arvot 51,8 ng/ml ravintoa nauttineilla ja 59,2 ng/ml paastonneilla koehenkilöillä.

### Jakautuminen

Pilokarpiini jakautuu laajalti elimistön eri kudoksiin. Näennäinen jakautumistilavuus on 2,1 litraa/kg. Eläintutkimuksista saatujen tietojen perusteella pilokarpiini jakautuisi rintamaitoon vastaavansuuruisina pitoisuuksina kuin plasmaan. Prekliiniset tiedot viittaavat myös siihen, että pilokarpiini suurina annoksina pystyisi läpäisemään veri-aivoesteeseen. Pilokarpiini ei sitoudu plasman proteiineihin.

### Metabolia

Pilokarpiinin metabolia välittyy ensisijaisesti CYP2A6:n kautta, ja lääkeaine on osoittanut CYP2A6-entsyymiä estävää vaikutusta *in vitro*. Seerumin esteraasit osallistuvat myös pilokarpiinin biotransformaatioon pilokarpiinihapoksi.

### Eliminaatio

Noin 35 % annoksesta erittyy 3-hydroksipilokarpiinina ja noin 20 % muuttumattomana lääkeaineena virtsaan. Pilokarpiinin keskimääräiset eliminaation puoliintumisaikat toistettujen, suun kautta otettujen pilokarpiinihydrokloridiannosten jälkeen ovat 0,76 tuntia 5 mg:n annoksin ja 1,35 tuntia 10 mg:n annoksin.

### Iäkkäät henkilöt

Iäkkäiden miespuolisten tutkittavien AUC-arvot olivat verrattavissa nuorempien miesten vastaaviin arvoihin. Muutamalla terveellä, iäkkäällä naispuolisella tutkittavalla keskimääräinen altistus oli noin kaksinkertainen verrattuna iäkkäiden ja nuorten miespuolisten tutkittavien altistukseen, mikä johtui

pienemmästä lääkeaineen jakautumistilavuudesta naisilla. Havaitut farmakokineettiset erot eivät kuitenkaan vaikuttaneet hättävien vaikutusten esiintyvyyteen nuorten ja iäkkäiden naispotilaiden välillä. Annosmuutoksiin ei ole tarvetta iäkkäiden potilaiden hoidossa.

#### Munuaisten vajaatoiminta

Lievää tai kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla suoritettua farmakokineettisessä tutkimuksessa todettiin, ettei pilokarpiinin puhdistumassa tai potilaan altistuksessa tälle lääkeaineelle ollut merkittäviä eroja verrattuna normaalin munuaistoiminnan omaavien henkilöiden vastaaviin arvoihin.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

#### Geenitoksisuus ja karsinogeenisuus:

Pilokarpiini ei osoittanut genotoksista potentiaalia sarjassa *in vitro*- ja *in vivo*-genotoksisuuskoekteita. Jyrsijöillä suoritettua, koko eläinten eliniän kattavassa, suun kautta otetulla lääkkeellä suoritettua karsinogeenisuuskoeksessa pilokarpiini ei lisännyt kasvainten ilmaantuvuutta hiirillä. Rotilla puolestaan pilokarpiiniin todettiin liittyneen hyvänlaatuisten feokromosytoomien ilmaantuvuuden lisääntymistä > 15-kertaisella altistustasolla verrattuna ihmisille suositellulla enimmäisannoksella saavutettavaan altistukseen. Näin ollen tätä löydöstä ei pidetty olennaisena kliinisen käytön kannalta. Geenitoksisuutta ja karsinogeenisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

#### Hedelmällisyys:

Kroonisen pilokarpiini-altistuksen yhteydessä on eläinkokeissa nähty urosten lisääntymiselimiin kohdistuneita haitallisia vaikutuksia. Spermatogeneesin häiriöitä nähtiin rotilla 28 vuorokauden ja koirilla 6 kuukauden suun kautta tapahtuneen pilokarpiini-altistuksen jälkeen. Lisäksi hiirillä todettiin histopatologisia muutoksia kiveksissä ja bulbouretraalirauhasissa kahden vuoden pilokarpiini-altistuksen jälkeen.

Tällaisten vaikutusten turvallisuusrajaa ihmisillä ei tunneta. Kehon pinta-alaan ( $\text{mg}/\text{m}^2$ ) perustuvan vertailun mukaan pienin hedelmällisyshäiriöihin liitetty annos ( $3 \text{ mg}/\text{kg}/\text{vrk}$  koirilla) on noin kolminkertainen verrattuna ihmisille suositeltuun enimmäisannokseen. Näin ollen mahdollista riskiä ihmisille ei voida pois sulkea. Rotilla suoritettua tutkimuksessa on myös nähty viitteitä mahdollisesta naaraiden hedelmällisyshäiriöistä (ks. kohta 4.6).

#### Lisääntymiseen liittyvä toksisuus:

Tiineillä rotilla suoritettua tutkimuksessa nähtiin hoitoon liittyvää sikiöiden keskipainon pienenemistä ja luustomuutosten ilmaantuvuuden lisääntymistä [noin 26-kertaisella annostasolla verrattuna 50 kg painavalle ihmiselle suositeltuun enimmäisannokseen, kun annosten vertailu perustui kehon pinta-alaan ( $\text{mg}/\text{m}^2$ )]. Näitä vaikutuksia ilmeni emoilte toksisilla annostasoilla. Eläinkokeissa ei nähty viitteitä teratogeenisista vaikutuksista.

Pre- ja postnataalisissa tutkimuksissa nähtiin hoitoon liittyvää, kuolleena syntyneiden jälkeläisten määrän lisääntymistä, vastasyntyneiden pienentynyttä henkinjäämistä ja alentunutta keskipainoa. Näiden vaikutusten osalta turvallisuusrajaa ei voida laskea. Kehon pinta-alaan ( $\text{mg}/\text{m}^2$ ) perustuvat vertailut kuitenkin viittaavat siihen, että tällaisia vaikutuksia ilmenisi noin 5-kertaisella altistustasolla verrattuna 50 kg painaville ihmisille suositeltuun enimmäisannokseen. Näiden löydösten kliinistä merkitystä ei tunneta (ks. kohta 4.6).

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

#### Sideaine/laimennin:

Mikrokiteinen selluloosa



Hapon muodostaja/liukastusaine:  
Steariinihappo

Kalvopäällyste:  
Opadry valkoinen, OY-7300, sisältää hypromelloosia, makrogoli 400:a, ja titaanidioksidia (E 171)

Kiillotusaine:  
Karnaubavaha

## **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

## **6.3 Kesto aika**

3 vuotta

## **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 25 °C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle ja kosteudelle.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

Salagen tabletit toimitetaan pakattuna AI/PVC/PVDC- läpipainopakkaukseen.

Yhdessä läpipainopakkauksessa on 14 tai 21 tablettia.

Kotelossa on 1, 2 tai 6 läpipainopakkausta (14 tablettia), tai 1 tai 4 läpipainopakkausta (21 tablettia).

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Ei erityisvaatimuksia

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Merus Labs Luxco II S.à.R.L.  
26-28, rue Edward Steichen  
L-2540 Luxemburg

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

12611

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

23.11.1998 / 18.4.2002 / 25.5.2009

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

9.4.2019