

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

Ikäkkäät potilaat:

Ikäkkäiden potilaiden lääkeannostusta ei tarvitse muuttaa normaalisti.

Pediatriset 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

Yliherkkyyks 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 varotoimet

Varoivaisuutta 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 erityks 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 munuaiskivikivipukohouksen (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, tekokyyneleet, kalsium, konjugoidut estrogeenit, hydroksiklorokiinisulfaatti, ibuprofeeni, levotyroksiininaatrium, 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 henkiinjäämiseen 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, erittyykö 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 suoritettussa tutkimuksessa on lisäksi nähty viitteitä mahdollisesta hedelmällisyyden häiriöistä naarailla (katso kohta 5.3). Hedelmällisyyteen liittyvien vaikutusten turvallisuusrajaa ei tunneta.

Käytössä olevien eläincoetulosten 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 syvyysnäön 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 virtsatiet

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 spasmii, 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-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: 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: Parasympatomimeetit, ATC-koodi: N07 AX01.

Vaikutusmekanismi

Pilokarpiini on farmakologisilta vaikutuksiltaan laajakirjoinen kolinerginen parasympatomimeettinen aine, joka stimuloi pääasiassa muskariinireseptoreita. Terapeuttisesti annosteltuna pilokarpiini voi lisätä eksokriinisten rauhasen, kuten hiki-, sylki-, kyynel-, maharauhasten, haiman ja suoliston rauhasen sekä hengitysteiden limarauhasen 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 nostaa 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 tehosi 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 primääriin 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 haittavaikutusten esiintyvyyteen nuorten ja iäkkäiden naispotilaiden välillä. Annosmuutoksiin ei ole tarvetta iäkkäiden potilaiden hoidossa.

Munuaisten vajaatoiminta

Lievää tai kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla suoritettussa 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*-genotoksisuuskokeita. Jyrsijöillä suoritettussa, koko eläinten eliniän kattavassa, suun kautta otetulla lääkkeellä suoritettussa karsinogeenisuuskokeessa 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. Spermatogeneesiin 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 (mg/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 suoritettussa tutkimuksessa on myös nähty viitteitä mahdollisesta naaraiden hedelmällisyshäiriöistä (ks. kohta 4.6).

Lisääntymiseen liittyvä toksisuus:

Tiineillä rotilla suoritettussa 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 (mg/m^2)]. Näitä vaikutuksia ilmeni emoille toksisilla annostasoilla. Eläinkokeissa ei nähty viitteitä teratogeenisista vaikutuksista.

Pre- ja postnataalisissa tutkimuksissa nähtiin hoitoon liittyvää, kuolleena syntyneiden jälkeläisten määrän lisääntymistä, vastasyntyneiden pienentynyttä henkiinjäämistä ja alentunutta keskipainoa. Näiden vaikutusten osalta turvallisuusrajaa ei voida laskea. Kehon pinta-alaan (mg/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 pakkaus koot

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

20.04.2022

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Salagen 5 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller 5 mg pilokarpinhydroklorid.

För en fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett, filmdragerad

Salagen filmdragerade tabletter är vita, runda, bikonvexa tabletter märkta med "SAL" på ena sidan och med "5" på den andra sidan.

4. KLINISK INFORMATION

4.1 Behandlande indikationer

- Lindring av hypofunktionssymtom i spottkörteln hos patienter med svår muntorrhet efter strålbehandling för huvud- och halscancer.
- Behandling av symtom på muntorrhet och torra ögon hos patienter med Sjögrens syndrom.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

- Huvud- och halscancerpatienter:
Den rekommenderade initialdosen för vuxna är en tablett på 5 mg tre gånger dagligen. Den maximala behandlande effekten uppnås normalt 4 till 8 veckor efter påbörjad behandling. För patienter som inte har svarat på behandlingen som förväntat efter 4 veckor och som tolererar dosen 5 mg tre gånger dagligen, kan dosen ökas till 30 mg dagligen. De högre doserna kan dock öka läkemedlets biverkningar. Behandlingen ska avbrytas om muntorrheten inte har förbättrats inom 2 till 3 månader efter att behandlingen påbörjats.
- Patienter med Sjögrens syndrom:
Den rekommenderade initialdosen för vuxna är en tablett på 5 mg fyra gånger dagligen. För patienter som har tolererat en dos på 5 mg fyra gånger dagligen väl, men som inte svarat tillräckligt på behandlingen, kan en ökning av dosen till maximalt 30 mg dagligen, uppdelad på flera doser, övervägas. Behandlingen bör avbrytas om symtomen orsakade av muntorrhet och torra ögon inte har förbättrats efter 2 till 3 månader.

Särskilda patientgrupper

Äldre patienter:

Den normala dosen behöver inte justeras för äldre patienter.

Pediatrika patienter:

Säkerhet och effekt för detta läkemedel i den pediatrika populationen har inte fastställts.

Patienter med nedsatt leverfunktion:

Om patienten har måttlig eller svår levercirros bör behandlingen påbörjas med lägre doser än den rekommenderade dagliga dosen. Beroende på tolerans och säkerhet kan dosen sedan ökas gradvis till den normala dagliga dosen på 5 mg tre gånger dagligen.

Patienter med nedsatt leverfunktion:

Det finns otillräckliga data tillgängliga om renal utsöndring av pilokarpin och dess metaboliter för att bedöma deras betydelse. Därför kan inga specifika dosjusteringar rekommenderas för dessa patienter (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Administreringssätt

- Huvud- och halscancerpatienter:
Tabletterna ska tas med ett glas vatten vid måltiderna eller omedelbart efteråt. Dagens sista tablett ska alltid tas vid kvällsmaten.
- Patienter med Sjögrens syndrom:
Tabletterna ska tas med ett glas vatten vid måltiderna eller vid sänggåendet.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något av hjälpämnen som anges i avsnitt 6.1.

Salagen är kontraindicerat för patienter med kliniskt svår, okontrollerad hjärt- eller njursjukdom, okontrollerad astma och andra kroniska sjukdomar som kan förvärras av kolinerga agonister.

Salagen är kontraindicerat i fall där mios är önskat, såsom vid akut irit.

4.4 Varningar och försiktighet

Försiktighet bör iaktas hos patienter som lider av (eller kan förväntas få) svår svettning och som inte kan dricka tillräckligt med vätska, eftersom detta kan resultera i uttorkning i dessa fall.

Pilokarpin har rapporterats öka luftvägsmotståndet hos astmatiska patienter. Patienter med allvarlig kardiovaskulär sjukdom kan också vara oförmögna att kompensera för de övergående förändringarna i hemodynamik eller hjärtrytmen som induceras av pilokarpin. Salagen bör därför administreras till patienter med kontrollerad astma eller allvarlig kardiovaskulär sjukdom endast om de potentiella fördelarna anses uppväga riskerna och endast under noggrann övervakning av en läkare.

Försiktighet bör iaktas vid användning av Salagen i samband med följande sjukdomar/sjukdomstillstånd:

- Kronisk bronkit och/eller kronisk obstruktiv lungsjukdom. Dessa patienter har hyperaktiva luftvägar och kan uppleva biverkningar på grund av ökad bronkial glatt muskeltonus eller ökad bronkial sekretion.
- Känd eller misstänkt kolelitiasis eller gallvägssjukdom. Sammandragningar av gallblåsan eller glatt muskulatur i gallvägarna kan orsaka ytterligare komplikationer som kolecystit, kolangit och gallvägsobstruktion.
- Magsår eller tolvfingertarmsår, på grund av risk för ökad syrasekretion.
- Underliggande kognitiva eller psykiska störningar. Kolinerga agonister, såsom pilokarpinhydroklorid, kan ha dosberoende effekter på centrala nervsystemet.
- Njurinsufficiens.
- Pilokarpin kan öka ureteral glattmuskeltonus och kan teoretiskt utlösa njurkolik (eller "ureteral reflux"), särskilt hos patienter med nefrolitiasis.
- Salagen bör administreras med försiktighet till patienter med trångvinkelglaukom.

4.5 Interaktion med andra läkemedel och andra former av interaktion

Salagen bör administreras med försiktighet till patienter som tar beta-adrenerga antagonister på grund av risken för överledningsstörningar.

Samtidig administrering av Salagen och läkemedel med parasympatomimetiska effekter förväntas resultera i additiva farmakologiska effekter.

Pilokarpin kan motverka de antikolinerga effekterna av andra läkemedel som används samtidigt (t.ex. atropin, inhalerat ipratropium).

Även om inga formella läkemedelsinteraktionsstudier har utförts, användes följande samtidiga läkemedel på minst 10 % av patienterna i någon av eller båda Sjögrens effektstudier: acetylsalicylsyra, konstgjorda tårar, kalcium, konjugerade östrogener, hydroxiklorokinsulfat, ibuprofen, levotyroxinatrium, medroxiprogesteronacetat, metotrexat, multivitaminer, naproxen, omeprazol, paracetamol och prednison. Det fanns inga rapporter om läkemedelstoxicitet under de två effektivitetsstudierna

In vitro-studier har pilokarpin visat sig fungera som en CYP2A6-hämmare. Därför kan hämning av CYP2A6-aktivitet och möjligheten till interaktioner med CYP2A6-substrat (t.ex. irbesartan, kumarin) *in vivo* inte uteslutas (se avsnitt 5.2).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet:

Säkerhet vid användning under graviditet har inte fastställts. Ingen information finns tillgänglig om effekterna av pilokarpin på fostrets överlevnad och utveckling hos människor. Reproduktionstoxicitet har observerats i djurstudier (se avsnitt 5.3).

Salagen rekommenderas inte under graviditet eller till fertila kvinnor som inte använder preventivmedel.

Amning:

I djurstudier har pilokarpin visat sig utsöndras i mjölk i samma koncentrationer som i plasma. Det är inte känt om pilokarpin även utsöndras i modersmjölk. Amning ska avbrytas eller behandling med Salagen ska avbrytas.

Fertilitet:

Effekterna av pilokarpin på manlig och kvinnlig fertilitet är inte känd. Skadliga effekter på spermatogenes har upptäckts i studier på möss, råttor och hundar. En studie på råttor har också indikerat en möjlig försämring av honornas fertilitet (se avsnitt 5.3). Säkerhetsmarginalen för fertilitetsrelaterade effekter är okänd.

Baserat på tillgängliga resultat från studier på djur (se avsnitt 5.3), bör Salagen-tabletter som en försiktighetsåtgärd endast administreras till män som försöker skaffa barn från fall till fall, och endast om den förväntade nyttan uppväger den potentiella risken för nedsatt fertilitet.

4.7 Effekter på förmågan att köra bil och använda maskiner

Patienter som upplever yrsel under behandling med Salagen bör rådas att undvika att köra bil eller använda maskiner.

Pilokarpin har rapporterats orsaka försämrad djupuppfattning och dimsyn. Det senare kan resultera i minskad synskärpa, särskilt på natten och hos patienter med centrala linsbyten. Om detta inträffar ska patienter rådas att undvika att köra bil eller utföra farliga aktiviteter i minskad belysning.

4.8 Oönskade effekter

De flesta av de biverkningar som observerades under Salagen-behandlingen berodde på ökad parasympatisk stimulering. Dessa biverkningar var dosberoende och vanligtvis begränsade och milda. Allvarliga biverkningar kan också förekomma ibland, och noggrann övervakning av patienten rekommenderas därför under behandlingen.

I kontrollerade kliniska prövningar observerades följande biverkningar:

De skadliga effekterna har presenterats i varje frekvensklass efter svårighetsgrad i fallande ordning.

Mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$ till $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), okända (kan inte uppskattas utifrån tillgängliga data).

Centrala och perifera nervsystemet Mycket vanliga: huvudvärk
Vanliga: yrsel

Ögon

Vanliga: tårflöde; dimsyn; onormal syn; konjunktivit; ögonsmärta

Hjärtat

Vanliga: rodnad (vasodilation); hypertoni; hjärtklappning

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

Vanliga: rinit

Magtarmkanalen Vanliga: dyspepsi; diarre; buksmärter; illamående, kräkningar; förstoppning, ökad salivutsöndring

Sällsynta: gasbildning

Hud och subkutan vävnad

Mycket vanliga: svettning

Vanliga: allergiska reaktioner, inklusive utslag, klåda

Njurar och urinvägar Mycket vanliga: högre urineringsfrekvens

Ovanliga: ökat behov av att kissa

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Mycket vanliga: influensasymptom

Vanliga: asteni, frossa

Inga skillnader i biverkningar observerades mellan äldre och yngre patienter som fick Salagen. Yrsel var undantaget från detta och förekom betydligt oftare hos patienter över 65 år.

Följande biverkningar till följd av pilokarpins farmakologiska verkningsmekanism har publicerats i den medicinska litteraturen: dyspné, gastrointestinala spasmer, atrioventrikulär blockering, takykardi, bradykardi, hjärtarytmi, hypotoni, chock, skakningar och mentala statusförändringar inklusive minnesförlust, hallucinationer, affektlabilitet, förvirring, agitation.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta och riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för

läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Överdoser kan leda till en kolinerig kris som involverar både muskarina och nikotineriga effekter.

Muskarina symtom som indikerar en överdos kan inkludera magkramper, diarré, illamående och kräkningar, fekal och urininkontinens, svettning, ökad salivutsöndring, ökad bronkial sekretion, mios, bradykardi och hypotoni.

Nikotineriga effekter kan innefatta ofrivilliga muskelsvängningar, fascikulationer och allmän svaghet.

Parenteralt atropin kan användas som ett motgift mot de muskarina effekterna. Behandling för att stödja vitala funktioner bör också ges vid behov, och svår andningsdepression kräver konstgjord andning.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Parasympatomimetika, ATC-kod: N07 AX01.

Verkningsmekanism

Pilokarpin är en kolinerig parasympatomimetisk substans som utövar ett brett spektrum av farmakologiska effekter med övervägande muskarinlik verkan. Vid terapeutiska doser kan pilokarpin öka utsöndringen av exokrina körtlar såsom svettkörtlar, spottkörtlar, tårkörtlar, magsaftkörtlar, bukspottkörtel, tarmkörtlar och mukösa celler i andningsvägarna.

Farmakodynamiska effekter

Dosberoende stimulering av glatt muskulatur i tarmkanalen kan orsaka ökad tonus, ökad motilitet, spasmer och urin- och tarmbrist. Bronkial glatt muskeltonus kan också ökas av Salagen. Tonen och motilitet i urinvägarna, gallblåsan och den glatta muskulaturen i gallvägarna kan öka.

Pilokarpin kan ha paradoxala effekter på det kardiovaskulära systemet. Den förväntade effekten av en muskarinagonist är vasodepression, men administrering av pilokarpin kan ge hypertoni efter en kort hypotoniepisod. Bradykardi och takykardi har också rapporterats vid användning av pilokarpin.

Klinisk effekt och säkerhet

I en studie av friska frivilliga försökspersoner noterades en ökning av salivutsöndringen 20 minuter efter administrering av enstaka 5 och 10 mg doser av Salagen. Den ökade salivutsöndringen nådde sin topp 1 timme efter administreringen och varade i 3 till 5 timmar.

- Huvud- och halscancerpatienter:

I två 12-veckors randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade kliniska studier på patienter med muntorrhet till följd av strålbehandling för huvud- och halscancer, minskade Salagen-behandling muntorrhet. I en av dessa studier var Salagen inte effektiv förrän behandlingen hade fortsatt i 12 veckor. Dessutom ökade Salagen-behandlingen salivflödet. Den största förbättringen av muntorrhet noterades hos patienter utan något mätbart salivflöde vid baslinjen.

I båda studierna noterade en del av patienterna en generell förbättring av muntorrhet, ett minskat behov av att fukta munnen när de pratade och ett förbättrat allmänt tillstånd i munnen. Behovet av att använda andra behandlingar för lindring av muntorrhet (dvs konstgjord saliv) minskade också.

- Patienter med Sjögrens syndrom:

Två separata 12-veckors randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade kliniska studier utfördes på patienter med diagnosen primärt eller sekundärt Sjögrens syndrom. I båda studierna uppfyllde majoriteten av patienterna de europeiska kriterierna för primärt Sjögrens syndrom.

Studierna undersökte Salagens förmåga att stimulera salivproduktionen. I förhållande till placebo inträffade en ökad salivproduktion efter den första dosen och kvarstod under hela studien. Studierna fann en statistiskt signifikant förbättring för både muntorrhet och torra ögon jämfört med placebo. Effekten av Salagen har inte fastställts hos patienter med Sjögrens syndrom under långtidsbehandling (> 12 veckor).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

I en farmakokinetisk studie med flera doser fick försökspersonerna 5 eller 10 mg pilokarpinhydroklorid tre gånger dagligen under två dagar. T_{max} efter den sista dosen var cirka en timme, halveringstiden ($T_{1/2}$) var cirka en timme och medelvärdet för C_{max} var 15 ng/ml för 5 mg dosen och 41 ng/ml för 10 mg dosen.

När friska manliga försökspersoner tog läkemedlet tillsammans med en måltid med hög fetthalt minskade absorptionshastigheten för pilokarpin från Salagen-tabletter. Medelvärdena för T_{max} var 1,47 timmar för försökspersonerna som hade ätit och 0,87 timmar för fastande försökspersoner, och medelvärdena för C_{max} var 51,8 ng/ml för försökspersoner som hade ätit och 59,2 ng/ml för fastande personer.

Distribution

Pilokarpin distribueras i stor utsträckning i olika vävnader i kroppen. Den skenbara distributionsvolymen är 2,1 l/kg. Data från djurstudier tyder på att pilokarpin distribueras i bröstmjölk i koncentrationer som är jämförbara med dem i plasma. Prekliniska data tyder också på att pilokarpin vid höga doser kan passera blod-hjärnbarriären. Pilokarpin binder inte till plasmaproteiner.

Metabolism

Pilokarpins metabolism medieras primärt av CYP2A6, och läkemedlet har visat en hämmande effekt på CYP2A6-enzymet *in vitro*. Serumesteraser är också involverade i pilokarpinbiotransformation till pilokarpinsyra.

Eliminering

Cirka 35 % av en dos utsöndras i urinen som 3-hydroxipilokarpin och 20 % av läkemedlet utsöndras oförändrat i urinen. Den genomsnittliga elimineringshalveringstiden för pilokarpin efter upprepade orala doser på 5 mg och 10 mg pilokarpinhydroklorid är 0,76 respektive 1,35 timmar.

De äldre

AUC-värden för pilokarpin hos äldre manliga försökspersoner var jämförbara med dem hos yngre män. Hos ett litet antal friska äldre kvinnliga försökspersoner var genomsnittsexponeringen ungefär dubbelt så stor som för äldre och unga frivilliga män på grund av minskade distributionsvolymen hos kvinnor. De observerade farmakokinetiska skillnaderna återspeglades dock inte i förekomsten av biverkningar mellan unga och äldre kvinnliga patienter. Ingen dosjustering krävs hos äldre patienter.

Njurinsufficiens

En farmakokinetisk studie på patienter med mild eller måttlig njurinsufficiens visade att det inte fanns några signifikanta skillnader i pilokarpin clearance eller exponering jämfört med försökspersoner med normal njurfunktion.

5.3 Prekliniska säkerhetsdata

Genotoxicitet och cancerogenicitet:

Pilokarpin uppvisade inte genotoxisk potential i serier av genotoxicitetsstudier *in vitro* och *in vivo*. I en livslång oral karcinogenicitetsstudie på gnagare orsakade pilokarpin ingen ökning av tumörincidensen hos möss. Hos råttor observerades pilokarpin vara associerad med en ökad incidens av benigna feokromocytom vid >15 gånger exponeringen jämfört med exponeringen som uppnåddes med den maximala rekommenderade humana dosen. Därför ansågs fyndet inte vara relevant för klinisk

tillämpning. Resultaten av konventionella studier av genotoxicitet och karcinogenicitet indikerar ingen specifik risk för människor.

Fertilitet:

Djurstudier har visat negativa effekter på de manliga reproduktionsorganen i samband med kronisk pilokarpinexponering. Försämrade spermatogenes observerades hos råttor och hundar efter oral exponering för pilokarpin under 28 dagar respektive 6 månader. Histopatologiska förändringar observerades också i testiklar och bulbouretrala körtlar hos möss efter två års pilokarpinexponering.

Säkerhetsmarginalen för sådana effekter hos människor är okänd. Jämförelser av kroppsytan (mg/m^2) tyder dock på att den lägsta dosen förknippad med nedsatt fertilitet ($3 \text{ mg}/\text{kg}/\text{dag}$ hos hund) är ungefär tre gånger den maximala rekommenderade dosen för människor. Därför kan en risk för människor inte uteslutas. En studie på råttor har också indikerat en möjlig försämring av honornas fertilitet (se avsnitt 4.6).

Reproduktionstoxicitet:

Studier på gravida råttor visade behandlingsrelaterade minskningar av den genomsnittliga fostrets kroppsvikt och ökning av förekomsten av skelettvariationer (vid ungefär 26 gånger den maximala rekommenderade dosnivån för en människa på 50 kg, baserat på jämförelse av kroppsytor [mg/m^2]). Dessa effekter inträffade vid doser som var moderstoxiska. Det fanns inga indikationer på teratogena effekter i djurstudierna.

Behandlingsrelaterade ökning av incidensen av dödfödselar med minskad neonatal överlevnad och minskad medelkroppsvikt observerades i pre- och postnatala studier. En säkerhetsmarginal för dessa effekter kan inte beräknas. Jämförelse baserad på kroppsytor (mg/m^2) tyder dock på att sådana effekter skulle inträffa vid exponering för ungefär 5 gånger den maximala rekommenderade dosen för en människa på 50 kg. Den kliniska betydelsen av dessa fynd är inte känd (se avsnitt 4.6).

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Lista över hjälpämnen

Lim/spädningsmedel:

Mikrokristallin cellulosa

Syrningsmedel/smörjmedel:

Stearinsyra

Filmbeläggning:

Opadry White, OY-7300, innehållande hypromellos, makrogol 400 och titandioxid (E 171)

Putsmedel:

Carnauba-vax

6.2 Inkompatibiliteter

Inte tillämbart.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särs kilda försiktighetsåtgärder vid förvaring

Förvaras inte över $25 \text{ }^\circ\text{C}$.

Förvaras i originalförpackningen. Skydda mot ljus och fukt.

6.5 Behållarens egenskaper och innehåll

Salagen tabletter levereras i Al/PVC/PVDC blisterförpackningar.

Varje blisterförpackning innehåller 14 eller 21 tabletter.

En kartong innehåller 1, 2 eller 6 av blisterförpackningarna med 14 tabletter, eller 1 eller 4 av blisterförpackningarna med 21 tabletter.

Alla förpackningsstorlekar marknadsförs inte nödvändigtvis.

6.6 Särskilda försiktighetsåtgärder för kassering och annan hantering

Inga speciella krav.

7. INNEHAVARE AV MARKNADSFÖRINGSTILLSTÅND

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

8. GODKÄNNANDENUMMER FÖR MARKNADSFÖRING

12611

9. DATUM FÖR FÖRSTA AUKTORISERING/FÖRNYELSE AV AUKTORISERING

1998-11-23 / 2002-04-18 / 2009-05-25

10. DATUM FÖR REVISION AV TEXTEN

20.04.2022