

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Salagen 5 mg - Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 5 mg Pilocarpinhydrochlorid.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtabletten

Salagen Filmtabletten sind weiß, bikonvex rund, auf einer Seite mit "SAL", auf der anderen Seite mit "5 " gekennzeichnet.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1. Anwendungsgebiete

- i. Linderung von Symptomen einer Speicheldrüsen-Unterfunktion bei Patienten mit erheblicher Xerostomie infolge einer Bestrahlung bei Krebserkrankungen im Bereich des Kopfes und des Halses.
- ii. Behandlung von Symptomen von Mundtrockenheit und Augentrockenheit bei Patienten mit Sjögren-Syndrom.

4.2. Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

- i. Für Patienten mit Krebserkrankungen im Bereich des Kopfes und des Halses:

Die empfohlene Initialdosis für Erwachsene ist dreimal täglich eine 5 mg-Filmtablette.

Die maximale therapeutische Wirkung wird gewöhnlich nach einer Therapie von 4 bis 8 Wochen erzielt. Bei Patienten, die nicht zufriedenstellend auf die Therapie ansprechen und die die Dosis von dreimal 5 mg pro Tag vertragen, kann nach 4 Wochen eine Dosiserhöhung bis zu maximal 30 mg pro Tag in Erwägung gezogen werden. Bei höheren Dosen kann es allerdings zu einer Zunahme der mit dem Präparat in Zusammenhang stehenden Nebenwirkungen kommen. Die Therapie sollte eingestellt werden, wenn nach zwei- bis dreimonatiger Behandlung keine Besserung der Xerostomie festzustellen ist.

- ii. Für Patienten mit Sjögren-Syndrom:

Die empfohlene Dosis für Erwachsene beträgt 5 mg (eine Filmtablette) viermal täglich. Bei Patienten, die nicht zufriedenstellend auf die Therapie ansprechen und die die Dosis von viermal 5 mg pro Tag vertragen, kann eine Dosiserhöhung bis zu maximal 30 mg pro Tag über den Tag verteilt in Erwägung gezogen werden. Die Therapie sollte eingestellt werden, wenn nach zwei- bis dreimonatiger Behandlung keine Besserung von Symptomen von Mundtrockenheit und Augentrockenheit festzustellen ist.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit dieses Arzneimittels bei pädiatrischen Patienten wurden nicht untersucht.

Spezielle Patientengruppen

Ältere Patienten

Es gibt keinen Hinweis dafür, dass für ältere Patienten eine andere Dosierung vorzuschlagen ist.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Bei Patienten mit mäßiggradiger und schwerer Leberzirrhose sollte die Behandlung mit einer geringeren Dosis Salagen pro Tag begonnen werden. In Abhängigkeit von der Arzneimittelwirksamkeit und -verträglichkeit kann die Dosis dann schrittweise auf die normale Tagesdosis von dreimal 5 mg Salagen pro Tag gesteigert werden.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Es liegen keine ausreichenden Informationen vor, um das Ausmaß der Ausscheidung von Pilocarpin und seiner Metabolite über die Niere zu beurteilen und Dosisanpassungen für Patienten mit Niereninsuffizienz empfehlen zu können (siehe Abschnitt 4.4 und Abschnitt 5.2).

Art der Anwendung

- i. Für Patienten mit Krebserkrankungen im Bereich des Kopfes und des Halses:
Die Filmtabletten sind mit einem Glas Wasser während oder direkt nach den Mahlzeiten einzunehmen. Die letzte Filmtablette sollte immer in Verbindung mit dem Abendessen eingenommen werden.
- ii. Für Patienten mit Sjögren-Syndrom:
Die Filmtabletten sind mit einem Glas Wasser mit den Mahlzeiten und vor dem Schlafengehen einzunehmen.

4.3. Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Salagen ist kontraindiziert bei Patienten mit klinisch signifikanten (merklichen) unkontrollierten Herz-Kreislauf- und Nierenerkrankungen, unkontrolliertem Asthma und anderen chronischen Erkrankungen, für die ein erhöhtes Risiko der Verabreichung cholinergischer Agonisten bekannt ist.

Salagen ist außerdem kontraindiziert bei Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegenüber Pilocarpin oder gegenüber einem der sonstigen Bestandteile und bei Patienten, bei denen eine Miosis unerwünscht ist, wie z.B. bei akuter Iritis.

4.4. **Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Vorsicht ist bei Patienten geboten, die zu übermäßiger Schweißbildung neigen und nicht genügend Flüssigkeit zu sich nehmen können, da es zu einer Dehydratation kommen könnte.

Durch Pilocarpin wurde eine Erhöhung des Atemwegwiderstands bei asthmatischen Patienten festgestellt. Auch Patienten mit erheblicher Einschränkung der Herz-Kreislauf-Funktion sind möglicherweise nicht in der Lage, vorübergehende Veränderungen der Hämodynamik oder des Herzrhythmus, die durch Pilocarpin hervorgerufen werden, zu kompensieren. Deshalb sollte eine Therapie mit Salagen bei Patienten mit chronischem Asthma oder erheblicher Einschränkung der Herz-Kreislauf-Funktion nur nach strenger Nutzen-Risiko-Abwägung und unter strenger medizinischer Kontrolle erfolgen.

Salagen sollte bei Patienten mit nachfolgenden Erkrankungen mit Vorsicht eingesetzt werden:

- Chronische Bronchitis und/oder chronisch-obstruktive Lungenerkrankungen: Diese Patienten haben hyperaktive Atemwege. Bei ihnen kann es durch die Erhöhung des Muskeltonus der glatten Bronchialmuskulatur und durch die Steigerung der Bronchialsekretion zu Nebenwirkungen kommen.
- Bekannter oder vermuteter Cholelithiasis oder Gallenwegserkrankungen: Durch die Kontraktion der Gallenblase oder der glatten Muskulatur der Gallenwege könnten Komplikationen dieser Erkrankungen ausgelöst werden, wie z. B. Cholezystitis, Cholangitis und Gallengangverschluss.
- Peptische Ulzeration, durch die Gefahr von erhöhter Säuresekretion.
- Patienten mit kognitiven oder psychiatrischen Störungen. Cholinerge Agonisten wie Pilocarpinhydrochlorid können dosisabhängig Auswirkungen auf das zentrale Nervensystem haben.

- Vorsicht ist geboten bei Patienten mit Niereninsuffizienz.
- Pilocarpin kann den Tonus der glatten Muskulatur der Harnleiter erhöhen und könnte theoretisch Nierenkoliken (oder Rückfluss von Urin in die Harnleiter), insbesondere bei Patienten mit Nephrolithiasis, auslösen.
- Salagen sollte bei Patienten mit Engwinkelglaukom mit Vorsicht eingesetzt werden.

4.5. **Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Salagen sollte Patienten, die beta-adrenerge Antagonisten einnehmen, wegen der Möglichkeit von Reizleitungsstörungen am Herzen mit Vorsicht verabreicht werden. Bei der gleichzeitigen Einnahme von Salagen und Arzneimitteln mit parasympathomimetischer Wirkung ist mit additiven pharmakologischen Effekten zu rechnen.

Unter Pilocarpin kann es zu einer Antagonisierung der anticholinergen Wirkung anderer gleichzeitig eingenommener Arzneimittel kommen.(z. B. Atropin, inhaliertem Ipratropiumbromid).

Es wurden zwar keine formellen Studien zur Untersuchung der Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln durchgeführt, aber die folgenden Begleitmedikamente wurden bei mindestens 10% der Patienten in einer oder beiden Studien über die Wirksamkeit bei Sjögren-Syndrom verabreicht: Acetylsalicylsäure, künstliche Tränenflüssigkeit, Calcium, konjugierte Östrogene, Hydroxychloroquinsulfat, Ibuprofen, Levothyroxin-Natrium, Medroxyprogesteronacetat, Methotrexat, Multivitamine, Naproxen, Omeprazol, Paracetamol und Prednison. Es gab keine Berichte über toxische Wirkungen in beiden Wirksamkeitsstudien.

In *In-vitro*-Studien wurde herausgefunden, dass Pilocarpin als Inhibitor auf CYP2A6 wirkt. Eine *In-Vivo*-Hemmung und somit eine Wechselwirkung mit CYP2A6 Substraten (z.B. Irbesartan, Cumarin) kann nicht ausgeschlossen werden (siehe Abschnitt 5.2).

4.6. **Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

Schwangerschaft

Die Sicherheit dieses Arzneimittels bei Einnahme während der Schwangerschaft wurde nicht nachgewiesen.

Es liegen keine Angaben über die Auswirkungen von Pilocarpin auf das Überleben und die Entwicklung menschlicher Föten vor. In Tierstudien wurde Reproduktionstoxizität festgestellt (siehe Abschnitt 5.3).

Salagen wird während der Schwangerschaft und für gebärfähige Frauen, die keine Empfängnisverhütung verwenden, nicht empfohlen.

Stillzeit

Tierexperimentelle Studien zeigten, dass in der Milch gleiche Konzentrationen Pilocarpin erreicht werden wie im Plasma. Es ist nicht bekannt, ob Pilocarpin in die Muttermilch übertritt. Deshalb muss abgewogen werden, ob die Therapie mit Salagen oder das Stillen unterbrochen werden soll.

Fertilität

Die Auswirkungen von Pilocarpin auf die Fertilität bei Männern und Frauen sind nicht bekannt. Studien an Mäusen, Ratten und Hunden zeigten negative Folgen auf die Spermatogenese. Eine Studie an Ratten weist ebenfalls auf eine mögliche Beeinträchtigung der weiblichen Fruchtbarkeit hin (siehe Abschnitt 5.3). Die Sicherheitsspanne für diese Effekte auf die Fertilität ist unbekannt.

Basierend auf den Ergebnissen der verfügbaren Tierstudien (siehe Abschnitt 5.3) sollte Salagen als Vorsichtsmaßnahme an Männer, die versuchen ein Kind zu zeugen, nur verabreicht werden, wenn der erwartete Nutzen die mögliche Verminderung der Fertilität rechtfertigt.

4.7. Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Patienten, die unter Therapie mit Salagen unter Schwindel leiden, sollten kein Fahrzeug führen und keine Maschinen bedienen .

Nach Anwendung von Pilocarpin wurden Störungen der Tiefenwahrnehmung und unscharfes Sehen festgestellt. Letzteres kann zu einer verminderten Sehschärfe führen, insbesondere nachts und bei Patienten mit zentralen Linsenveränderungen. Sollte dies der Fall sein, müssen die betroffenen Patienten darüber unterrichtet werden, dass sie bei Nacht kein Fahrzeug steuern oder gefährliche Aktivitäten bei eingeschränkten Lichtverhältnissen unternehmen sollten.

4.8. Nebenwirkungen

Die meisten Nebenwirkungen, die bei der Behandlung mit Salagen beobachtet wurden, waren Folge einer übermäßigen Stimulation des parasympathischen Nervensystems. Diese Nebenwirkungen waren dosisabhängig und im Allgemeinen leichter Natur und selbst limitierend. Es besteht die Möglichkeit, dass schwere

Nebenwirkungen auftreten; es empfiehlt sich daher eine sorgfältige Beobachtung der Patienten.

In kontrollierten klinischen Studien wurden die folgenden Nebenwirkungen beobachtet:

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig ($\geq 1/10$), Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), Selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), Sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig: Kopfschmerzen

Häufig: Schwindel*

Augenerkrankungen

Häufig: gesteigerter Tränenfluss, Verschwommene Sicht, abnorme Sicht, Konjunktivitis, Augenschmerzen

Herzerkrankungen

Häufig: Vasodilatation (Rötung), Hypertension, Palpitation (Herzklopfen)

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Häufig: Rhinitis

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Dyspepsie, Diarrhö, Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Obstipation, vermehrter Speichelfluss.

Gelegentlich: Flatulenz

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Sehr häufig: Schwitzen

Häufig: allergische Reaktionen, Juckreiz und Hautausschlag eingeschlossen

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Sehr häufig: häufigere Blasenentleerung

Gelegentlich: verstärkter Harndrang

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Sehr häufig: Grippeähnliche Symptome

Häufig: Asthenie, Frösteln

*Unter Salagen -Therapie konnten keine Unterschiede bei den Nebenwirkungen zwischen jüngeren oder älteren Patienten beobachtet werden mit Ausnahme von Schwindel, welcher bei Patienten über 65 Jahren signifikant häufiger gemeldet wurde.

Nachfolgend aufgeführte Nebenwirkungen, die auf die eigentlichen pharmakologischen Eigenschaften von Pilocarpin zurückzuführen sind, wurden in der medizinischen Fachliteratur beschrieben:

Atembeschwerden, Magen-Darm-Krämpfe, Atrio-ventrikuläre Blockaden, Tachycardie, Bradycardie, Arrhythmie, Hypotonie, Schockzustände, Tremor und Veränderung des mentalen Status. Letzteres kann Gedächtnisverlust, Halluzinationen, Gemütsschwankungen, Verwirrtheit, negative Erregungszustände zur Folge haben.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen, Traisengasse 5, 1200 Wien, ÖSTERREICH, Fax: +43 (0) 50 555 36207, Website: <http://www.basg.gv.at/> anzuzeigen.

4.9. **Überdosierung**

Eine Überdosierung kann eine cholinerge Krise auslösen, die sowohl durch muskarinische als auch durch nikotinische Effekte charakterisiert ist.

Anzeichen einer Überdosierung aufgrund der muskarinischen Effekte können Bauchkrämpfe, Durchfall, Übelkeit und Erbrechen, unwillkürlicher Stuhl- und Harnabgang, Schwitzen, Speichelfluss, erhöhte Bronchialsekretion, Miosis, Bradykardie und Hypotonie umfassen.

Nikotinische Effekte können unfreiwilliges Muskelzucken, Faszikulation und allgemeine Schwäche beinhalten.

Als Antidot zur Behandlung der muskarinischen Effekte kann Atropin parenteral verabreicht werden. Bei Bedarf sollten unterstützende Maßnahmen ergriffen werden; bei schwerer Atemdepression sollte eine künstliche Beatmung eingeleitet werden.

5. **PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

5.1. **Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Parasympathomimetikum, ATC-Code: N07A X01

Wirkmechanismus

Pilocarpin ist ein cholinerges parasympathomimetisches Stoff, der ein breites Spektrum von pharmakologischen Wirkungen mit vorrangig stimulierender Wirkung auf Muskarinrezeptoren aufweist. Bei entsprechender Dosierung kann Pilocarpin die Ausscheidung von exokrinen Drüsen erhöhen, wie beispielsweise die Sekretion von Schweiß-, Speichel-, Tränen-, Magen-, Bauchspeichel- und Darmdrüsen, sowie der schleimproduzierenden Zellen der Atemwege.

Pharmakodynamische Wirkungen

Die Stimulation der glatten Muskeln des Verdauungstraktes ist dosisabhängig und kann eine Steigerung des Muskeltonus und der –motilität, sowie Spasmen und Tenesmen hervorrufen. Der Tonus der glatten Muskulatur der Bronchien kann zunehmen. Tonus und Motilität der Harnwege, der Gallenblase und der glatten Muskulatur der Gallenwege können ebenfalls zunehmen.

Pilocarpin kann paradoxe Auswirkungen auf das Herz-Kreislauf-System haben. Die erwartete Wirkung eines muscarinartigen Agonisten ist eine Senkung des Gefäßtonus. Die Verabreichung von Pilocarpin kann jedoch nach kurz dauernder Hypotension eine Hypertension hervorrufen. Sowohl Bradykardie, als auch Tachykardie wurden bei der Anwendung von Pilocarpin nachgewiesen.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

In einer Studie an gesunden männlichen Probanden kam es 20 Minuten nach der Verabreichung von 5 mg und 10 mg Dosen Salagen zu einer Erhöhung des Speichelflusses, wobei sich die maximale Speichelsekretion nach ca. 1 Stunde einstellte. Die gesteigerte Speichelsekretion hielt etwa 3 bis 5 Stunden an.

- i. Für Patienten mit Krebserkrankungen im Bereich des Kopfes und des Halses:
In zwei placebokontrollierten, klinischen Doppelblindstudien mit 12-wöchiger Beobachtungsdauer verringerte die Behandlung mit Salagen bei Patienten mit Xerostomie infolge einer Bestrahlung von Krebserkrankungen im Kopf-Hals-Bereich das Symptom Mundtrockenheit. In einer dieser Studien trat diese Wirkung nicht früher als nach 12-wöchiger Behandlung ein. Außerdem hat die Behandlung mit Salagen den Speichelfluss erhöht. Die größte Besserung der Mundtrockenheit wurde bei Patienten mit keinem messbaren Speichelfluss vor der Behandlung festgestellt.

In beiden Studien wurde bei einigen Patienten eine allgemeine Besserung der Xerostomie, des Sprechens ohne Einnahme von Flüssigkeiten und des Gefühls im Mund nachgewiesen. Der Einsatz einer weiteren Therapie gegen Mundtrockenheit (z. B. künstlicher Speichel) war seltener erforderlich.

ii. Für Patienten mit Sjögren-Syndrom:

Es wurden zwei getrennte 12-wöchige randomisierte klinische Doppelblindstudien mit Placebokontrolle an Patienten mit primärem oder sekundärem Sjögren-Syndrom durchgeführt. Bei beiden Studien entsprachen die meisten Patienten den europäischen Kriterien für primäres Sjögren-Syndrom. Es wurde untersucht, wie Salagen den Speichelfluss erhöhen kann. Im Vergleich mit Placebo wurde eine Zunahme der produzierten Speichelmenge nach der ersten Dosis beobachtet, die während der gesamten Prüfung aufrechterhalten werden konnte (ungefähre Dosis-Wirkungs-Beziehung).

Im Vergleich mit Placebo fand sich eine statistisch signifikante globale Besserung der beobachteten Symptome von Mund- und Augentrockenheit.

Die Wirksamkeit von Salagen an Patienten mit Sjögren-Syndrom während einer Dauerbehandlung (>12 Wochen) ist nicht nachgewiesen.

5.2. **Pharmakokinetische Eigenschaften**

Resorption

In einer pharmakokinetischen Studie wurde Probanden 3 x 5 mg bzw. 3 x 10 mg Pilocarpinhydrochlorid pro Tag zwei Tage lang verabreicht. Nach der letzten Dosis lag $t_{\max}$ bei etwa 1 Stunde, die Halbwertszeit $T_{1/2}$ betrug ebenfalls ca. 1 Stunde und die mittleren $C_{\max}$ -Werte lagen bei 15 ng/ml für die 5 mg Dosis bzw. 41 ng/ml für die 10 mg Dosis.

Wurde Salagen mit einer fettreichen Mahlzeit eingenommen, war eine verringerte Resorption von Pilocarpin aus den Salagen 5 mg Filmtabletten festzustellen. Die mittleren $t_{\max}$ -Werte betrugen 1,47 bzw. 0,87 Stunden, die mittleren $C_{\max}$ -Werte bei männlichen Probanden, die gegessen bzw. nichts gegessen hatten, 51,8 bzw. 59,2 ng/ml.

Verteilung

Pilocarpin wird breit verteilt mit einem scheinbaren Verteilungsvolumen von 2,1 l/kg. Tierexperimentelle Daten zeigen, dass Pilocarpin in die Muttermilch in ähnlichen Konzentrationen wie ins Plasma übergeht. Präklinische Daten deuten ebenfalls daraufhin, dass Pilocarpin bei hoher Dosierung die Blut-Hirn-Schranke passieren kann. Pilocarpin bindet nicht an Plasmaproteine.

Biotransformation

Pilocarpin wird primär über CYP2A6 metabolisiert und hat die Fähigkeit gezeigt CYP2A6 *in vitro* zu hemmen. Serumesterasen sind am Metabolismus von Pilocarpin zu Pilocarpinsäure ebenfalls beteiligt.

Elimination

Etwa 35% der Dosis wird als 3-Hydroxypilocarpin und ungefähr 20% der Dosis wird unverändert über den Urin ausgeschieden. Die mittlere Eliminationshalbwertszeit für Pilocarpin beträgt 0,76 bzw. 1,35 Stunden nach wiederholten oralen Dosen von 5 bzw. 10 mg Pilocarpinhydrochlorid.

Ältere Patienten

Die Pilocarpin AUC-Werte bei älteren männlichen Probanden waren mit denen jüngerer Männer vergleichbar. Bei einer kleineren Anzahl gesunder älterer Probandinnen lag die durchschnittliche aufgrund der reduzierten Verteilungsvolumina etwa doppelt so hoch wie bei den älteren und jüngeren männlichen Probanden. Der beobachtete Unterschied in der Pharmakokinetik spiegelte sich jedoch nicht in der Häufigkeit der Nebenwirkungen bei jüngeren und älteren Patientinnen wider. Eine Dosisanpassung bei älteren Patienten ist nicht erforderlich.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Eine Pharmakokinetik-Studie mit Pilocarpin bei Patienten mit leicht bis mäßig eingeschränkter Nierenfunktion zeigte keine signifikanten Unterschiede in Clearance und Exposition verglichen mit Patienten mit normaler Nierenfunktion.

5.3. Präklinische Daten zur Sicherheit

Gentoxizität und Karzinogenität:

In einer Reihe von *In-vitro*- und *In-vivo*-Studien gab es keinen Hinweis auf ein genotoxisches Potential von Pilocarpin. In einer oralen Lebenszeit-Karzinogenitätsstudie bei Nagern verursachte Pilocarpin kein gehäuftes Auftreten von Tumoren bei Mäusen. Es war aber mit einer erhöhten Inzidenz von gutartigen Phäochromozytomen bei Ratten verbunden. Dies wurde bei einer Aufnahme von mehr als dem 15-Fachen der maximal empfohlenen Dosis beim Menschen festgestellt und wird daher für die klinische Anwendung als nicht relevant betrachtet. Ergebnisse aus präklinischen, konventionell durchgeführten Studien zum genotoxischen und karzinogenen Potential konnten keine spezifische Gefahr für Menschen aufzeigen.

Fertilität

Tierexperimentelle Studien zeigten eine Beeinträchtigung der männlichen Geschlechtsorgane nach chronischer Exposition mit Pilocarpin. Verminderte Spermatogenese wurde bei Ratten und Hunden nach 28- tägiger bzw. 6-monatiger oraler Aufnahme beobachtet. Histopathologische Veränderungen wurden ebenfalls festgestellt in den Hoden und Bulbourethral-Drüsen von Mäusen, die Pilocarpin zwei Jahre lang erhielten.

Die Sicherheitsspanne für diese Effekte im Menschen ist nicht bekannt. Ein Vergleich der Körperoberfläche [mg/m^2] deutet daraufhin, dass die niedrigste Dosis, die mit einer verminderten Fertilität verbunden ist (3 $\text{mg}/\text{kg}/\text{Tag}$ beim Hund), dem Dreifachen der maximal empfohlenen Humandosis entspricht. Daher kann ein Risiko für den Menschen nicht ausgeschlossen werden. Eine Studie an Ratten weist ebenfalls auf eine mögliche Beeinträchtigung der weiblichen Fruchtbarkeit hin (siehe Abschnitt 4.6)

Reproduktive Toxizität

Studien an trächtigen Ratten zeigten behandlungsbedingte Reduktionen des mittleren fetalen Körpergewichts und eine gesteigerte Inzidenz für das Auftreten von Skelett-Abweichungen [beim etwa 26-Fachen der maximal empfohlenen Dosis für einen 50 kg Menschen (basierend auf dem Vergleich der Körperoberfläche in mg/m^2)]. Diese Effekte traten bei Dosen auf, die auch mutterseitig toxisch waren. Es gab keinen Hinweis auf einen teratogenen Effekt in den tierexperimentellen Studien.

Behandlungsbedingte Anstiege der Inzidenz von Totgeburten mit einer verminderten neonatalen Überlebensrate und reduziertem durchschnittlichen Körpergewicht der Jungtiere wurden in prä- und postnatalen Studien festgestellt. Eine Sicherheitsspanne für diese Effekte kann nicht berechnet werden. Vergleiche der Körperoberflächen [mg/m^2] deuten jedoch daraufhin, dass der Effekt bei etwa dem 5-Fachen der maximal empfohlenen Humandosis auftritt. Die klinische Relevanz dieser Ergebnisse ist unbekannt (siehe Abschnitt 4.6).

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1. Liste der sonstigen Bestandteile

Bindemittel/Verdünnungsmittel:

Mikrokristalline Cellulose

Säuerungsmittel/Schmiermittel:

Stearinsäure

Filmbeschichtung:

Opadry White, OY 7300, enthält Hypromellose, Macrogol 400 und Titandioxid (E 171)

Umhüllung:

Carnaubawachs

6.2. Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3. Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4. Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25°C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.

6.5. Art und Inhalt des Behältnisses

Salagen ist in perforierten Al/PVC/PVCD – Blistern im Handel.

Jeder Blister enthält 14 oder 21 Tabletten.

Eine Schachtel enthält entweder 1, 2 oder 6 Blisterstreifen zu je 14 Tabletten oder 1 oder 4 Blisterstreifen zu je 21 Tabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6. Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine speziellen Hinweise

7. INHABER DER ZULASSUNG

Merus Labs Luxco II S.à.R.L.

208, Val des Bons Malades

L-2121 Luxembourg

Luxemburg

8. ZULASSUNGSNUMMER

1-22206

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

11.November 1997/18. April 2002

10. STAND DER INFORMATION

07/2023

VERSCHREIBUNGSPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig