

---

## Μέρος Ι Β-1: ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

SALAGEN®

1. ΕΜΠΟΡΙΚΗ ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ  
Salagen®
2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ  
Κάθε δισκίο Salagen®, περιέχει 5mg Pilocarpine Hydrochloride.
3. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΜΟΡΦΗ  
Επικαλυμμένο δισκίο. Τα δισκία Salagen® για λήψη από το στόμα, είναι λευκά στρογγυλά, αμφίκυρτα, με την επισήμανση "SAL" στην μία πλευρά και "5mg" στην άλλη.
4. ΚΛΙΝΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ
  - 4.1. **Θεραπευτικές Ενδείξεις**
    - i. Ανακούφιση από τα συμπτώματα της ξηροστομίας οφειλομένης σε υπολειτουργία των σιελογόνων αδένων, που προκλήθηκε από ακτινοθεραπεία για την αντιμετώπιση καρκίνου κεφαλής και τραχήλου.
      - i. Αντιμετώπιση των συμπτωμάτων της ξηροστομίας και της ξηροφθαλμίας σε ασθενείς με σύνδρομο Sjögren.
  - 4.2. **Δοσολογία και τρόπος χορήγησης**
    - i Σε ασθενείς με καρκίνο κεφαλής και τραχήλου:

Η συνιστώμενη δοσολογία για έναρξη της θεραπείας, είναι ένα δισκίο των 5mg τρεις φορές την ημέρα. Τα δισκία πρέπει να λαμβάνονται με ένα ποτήρι νερό, κατά την διάρκεια ή αμέσως μετά τα γεύματα. Το τελευταίο δισκίο θα πρέπει να λαμβάνεται πάντα από κοινού με το βραδινό γεύμα. Σε ασθενείς που δεν ανταποκρίθηκαν ικανοποιητικά στην αγωγή με Salagen® και μπορούν να ανεχθούν καλά την δοσολογία των 5mg τρεις φορές την ημέρα, μπορούν να χορηγηθούν δόσεις μέχρι 10mg τρεις φορές ημερησίως. Η πιθανότητα των πλέον συνήθων ανεπιθύμητων ενεργειών αυξάνεται με την δόση. Χρησιμοποιείτε την κατώτερη δόση που είναι ανεκτή και αποτελεσματική για θεραπεία συντήρησης.
    - ii. Σε ασθενείς με σύνδρομο Sjögren:

Η συνιστώμενη δοσολογία για ενήλικες είναι ένα δισκίο των 5mg τέσσερις φορές την ημέρα. Τα δισκία πρέπει να λαμβάνονται με ένα ποτήρι νερό κατά την διάρκεια των γευμάτων και πριν τον βραδινό ύπνο. Η αποτελεσματικότητα επιτεύχθηκε κατά την χρήση 6 εβδομάδων.

### Χορήγηση σε ηλικιωμένους:

Δεν υπάρχουν στοιχεία που να υποδεικνύουν ότι η δοσολογία πρέπει να διαφοροποιηθεί στους υπερήλικες.

### Χορήγηση σε παιδιά

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της χορήγησης του ιδιοσκευάσματος σε παιδιά, δεν έχει ελεγχθεί.

#### 4.3. **Αντενδείξεις**

Το Salagen® αντενδείκνυται σε μη ελεγχόμενο άσθμα, γνωστή υπερευαισθησία στην pilocarpine, και όταν η μύση της κόρης του οφθαλμού είναι ανεπιθύμητη, όπως συμβαίνει στην οξεία ιριδίτιδα και στο γλαύκωμα κλειστής γωνίας.

Αντενδείκνυται στα παιδιά.

#### 4.4. **Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και προφυλάξεις**

##### Στους οφθαλμούς:

Τα οφθαλμικά διαλύματα pilocarpine, έχει αναφερθεί ότι προκαλούν οπτικό θάμπος (θόλωμα), που μπορεί να έχει σαν αποτέλεσμα την μείωση της οξύτητας της όρασης, ιδιαίτερα την νύχτα και σε ασθενείς με αλλοιώσεις του κεντρικού φακού, και να προκαλέσουν απώλεια της αντίληψης του βάθους.

Πριν την έναρξη της θεραπείας με Salagen® πρέπει να εκτελείται προσεκτική εξέταση του βυθού του οφθαλμού .

##### Σε πνευμονικά νοσήματα:

Έχει αναφερθεί ότι η pilocarpine αυξάνει την αντίσταση των αναπνευστικών οδών σε ασθματικούς ασθενείς . Εφ' όσον εκτιμάται ότι τα οφέλη υπερτερούν των κινδύνων σε ασθενείς με ελεγχόμενο άσθμα, το Salagen® θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή και υπό στενή ιατρική παρακολούθηση.

Ασθενείς με χρόνια βρογχίτιδα και/ή χρόνια αποφρακτική πνευμονική νόσο, μπορεί να παρουσιάσουν ανεπιθύμητες ενέργειες, σχετιζόμενες με αύξηση του μυϊκού τόνου του βρογχικού δένδρου, και αυξημένες βρογχικές εκκρίσεις.

##### Σε καρδιαγγειακές παθήσεις :

Ασθενείς με σημαντικές μη ελεγχόμενες καρδιαγγειακές παθήσεις, είναι πιθανόν να αδυνατούν να αντισταθμίσουν παροδικές μεταβολές στην αιμοδυναμική ή το καρδιακό ρυθμό οι οποίες επάγονται από την pilocarpine. Εφ' όσον τα οφέλη εκτιμάται ότι υπερτερούν των κινδύνων σε ασθενείς με ελεγχόμενη καρδιαγγειακή νόσο, το Salagen® θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή και υπό στενή ιατρική παρακολούθηση.

##### Χοληφόροι Οδοί

Το Salagen® θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με γνωστή ή ενδεχόμενη χολολιθίαση ή νόσο των χοληφόρων οδών. Συστολές της χοληδόχου κύστης ή του λείου μυϊκού τοιχώματος των χοληφόρων μπορεί να προάγουν την εμφάνιση επιπλοκών, συμπεριλαμβανομένων χολοκυστίτιδας, χολαγγειίτιδας και απόφραξη των χοληφόρων.

##### Στο Κεντρικό Νευρικό Σύστημα

Οι χολινεργικοί συναγωνιστές, όπως η pilocarpine, μπορεί να παρουσιάσουν δόσοεξαρτώμενες επιδράσεις στο ΚΝΣ. Αυτό θα πρέπει να λαμβάνεται υπ' όψη, όταν γίνεται αγωγή σε ασθενείς με έντονες διαταραχές της αντίληψης ή ψυχιατρικής φύσης.

## Σε νεφρική ανεπάρκεια

Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία, που να προσδιορίζουν την σημασία της νεφρικής απέκκρισης της rilocalpine και των μεταβολιτών της σε περιπτώσεις μεταβολικής αδρανοποίησης, με αποτέλεσμα να μην μπορούν να γίνουν συστάσεις για την αναπροσαρμογή της δόσολογίας σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια. Η rilocalpine μπορεί να αυξήσει τον τόνο του μυϊκού τοιχώματος των ουρητήρων και θεωρητικά θα μπορούσε να επισπεύσει την εμφάνιση κολικού του νεφρού (ή την παλινδρόμηση των ούρων), ιδιαίτερα σε ασθενείς με νεφρολιθίαση. Το Salagen® πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια.

## ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΓΙΑ ΤΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ

Σε αυξημένη θερμοκρασία του περιβάλλοντος θα πρέπει να συνιστάται στους ασθενείς να αυξάνουν την λήψη υγρών και αν δεν υπάρχει ιατρική αντένδειξη, να επιδιώξουν την αύξηση λήψης άλατος προς αντιστάθμιση της απώλειας υγρών από τον ιδρώτα, ιδιαίτερα κατά την διάρκεια σωματικής άσκησης.

### 4.5. **Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και άλλες μορφές αλληλεπιδράσεων.**

Το Salagen® θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς που λαμβάνουν β-αδρενεργικούς ανταγωνιστές, λόγω της πιθανότητας εμφάνισης διαταραχών. Η σύγχρονη χορήγηση Salagen® και φαρμάκων με παρασυμπαθομιμητική δράση, αναμένεται να έχει σαν αποτέλεσμα αθροιστικές φαρμακολογικές ενέργειες. Η rilocalpine μπορεί να ανταγωνιστεί τις αντιχολινεργικές ενέργειες άλλων συγχωρηγούμενων φαρμάκων. Αυτές οι ενέργειες θα πρέπει να λαμβάνονται υπ' όψη όταν αντιχολινεργικές ιδιότητες μπορεί να συνεισφέρουν στο θεραπευτικό αποτέλεσμα συγχωρηγούμενων φαρμακευτικών ουσιών (π.χ. ατροπίνη, εισπνεόμενο ipratropium).

Παρόλο που δεν έχουν διεξαχθεί τυπικές μελέτες αλληλεπίδρασης φαρμάκων, τα ακόλουθα συγχωρηγούμενα φάρμακα χρησιμοποιήθηκαν σε τουλάχιστον 10% των ασθενών στη μία ή και στις δύο μελέτες αποτελεσματικότητας για το σύνδρομο Sjögren: ακετυλοσαλικυλικό οξύ, τεχνητά δάκρυα, ασβέστιο, συζευγμένα οιστρογόνα, θειική υδροξυχλωροκίνη, ιβοπροφαίνη, νατριούχος λεβοθυροξίνη, οξική μεδροξυπρογεστερόνη, μεθοτρεξάτη, πολυβιταμίνες, ναπροξένη, ομεπραζόλη, παρακεταμόλη, και πρεδνιζόνη. Δεν υπήρξαν αναφορές από τοξικότητα φαρμάκων κατά την διάρκεια και των δύο μελετών αποτελεσματικότητας.

### 4.6. ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΚΥΗΣΗ ΚΑΙ ΘΗΛΑΣΜΟ

#### 4.6.1. **Κύηση**

Η ασφάλεια αυτού του φαρμακευτικού ιδιοσκευάσματος δεν έχει διερευνηθεί σε εγκύους.

Πειραματικές μελέτες σε ζώα για την αξιολόγηση της ασφάλειας του ιδιοσκευάσματος αναφορικά με την ανάπτυξη του εμβρύου πριν ή μετά το δεύτερο μήνα της κύησης, την όλη πορεία της κύησης και την ανάπτυξη κατά ή μετά την γέννηση, είναι ανεπαρκείς.

Σε περίπτωση κύησης είναι δυνατόν να προκαλέσει αποβολή του κυήματος.

Το Salagen® πρέπει να συνταγογραφείται σε μία έγκυο μόνο εφ' όσον η ανάγκη είναι εξακριβωμένη και μετά από εκτίμηση των κινδύνων και της ωφέλειας από τον θεράποντα γιατρό .

#### 4.6.2. **Θηλάζουσες μητέρες**

Δεν είναι γνωστό εάν το προϊόν απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Επειδή όμως πολλά φάρμακα απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα, κρίνεται απαραίτητη η λήψη απόφασης σχετικά με την διακοπή του θηλασμού, ή τη χρήση του φαρμάκου.

Η απέκκριση του γάλακτος, κατά την περίοδο της γαλουχίας, είναι δυνατόν να μειωθεί πολύ σε περιπτώσεις που ο οργανισμός χάνει με την πιλοκαρπίνη σημαντικές ποσότητες ύδατος.

#### 4.7. **Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και την χρήση μηχανών**

Θα πρέπει να δίνεται προσοχή κατά την οδήγηση ιδίως την νύχτα ή στην εκτέλεση επικίνδυνων δραστηριοτήτων σε μειωμένο φωτισμό.

#### 4.8. **Ανεπιθύμητες Ενέργειες**

Οι περισσότερες από τις ανεπιθύμητες ενέργειες οι οποίες παρατηρήθηκαν κατά την αγωγή με Salagen®, ήταν συνέπεια υπερβολικής παρασυμπαθομιμητικής διέγερσης. Ήταν δε δοσοεξαρτώμενες, και ως επί το πλείστον ήπιες και αναστρέψιμες. Πάντως, σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί περιστασιακά να συμβούν, και γι αυτό συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση των ασθενών.

i. Για τους ασθενείς με καρκίνο κεφαλής και τραχήλου:

Με βάση τα στοιχεία από 513 ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με Salagen® σε κλινικές μελέτες, η εφίδρωση με ένταση ήπια έως μέτρια ήταν η πιο συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια που εμφανίστηκε περίπου στους μισούς από τους ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν.

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν, ήταν: ρινίτις (12%), κεφαλαλγία (12%), συχνουρία(11%), ναυτία(9%), ζάλη(9%), αγγειοδιαστολή (ερυθρότης) (9%), ρίγη (8%), δυσπεψία (8%), αδυναμία (7%), διάρροια (6%), δακρύρροια (6%), και πόνος στην κοιλιακή χώρα (5%). Ανεπιθύμητες ενέργειες που εμφανίστηκαν με συχνότητα μικρότερη του 5%, ήταν: έμετος, θάμβος οράσεως, υπέρταση, δυσκοιλιότητα και διαταραχές στην όραση. Γενικά, οι γυναίκες ανέφεραν συχνότερα ανεπιθύμητες ενέργειες απ' ότι οι άνδρες, με εξαίρεση την εφίδρωση.

ii. Για τους ασθενείς με σύνδρομο Sjögren:

Με βάση τα στοιχεία από 255 ασθενείς (94% γυναίκες) που ξεκίνησαν την θεραπεία με Salagen® σε δύο ελεγχόμενες με placebo μελέτες σε μια δοσολογία των 5mg τέσσερις φορές την ημέρα, η εφίδρωση με ένταση ήπια έως μέτρια ήταν με διαφορά η πιο συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια που εμφανίστηκε (43%). Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες, που αναφέρθηκαν από τον ερευνητή ότι ήταν δυνατόν ή πιθανόν να έχουν σχέση με το φάρμακο, ήταν: ναυτία (10%), συχνουρία(9%), κεφαλαλγία (7%), αγγειοδιαστολή (ερυθρότης) (8%), ρινίτις (7%), δυσπεψία (6%), ρίγη (6%). Ανεπιθύμητες ενέργειες που εμφανίστηκαν σε ποσοστό 1-5%, ήταν: αυξημένη σιελόρροια, διάρροια, ζάλη, αίσθημα παλμών, θάμβος οράσεως, αδυναμία, πόνος στην κοιλιακή χώρα, σύνδρομο ίωσης, έμετος, δυσκοιλιότητα, αίσθημα επιτακτικής ούρησης και μετεωρισμός. Αυτές οι

ανεπιθύμητες ενέργειες δεν θεωρήθηκαν σοβαρές. Δεν υπάρχει ένδειξη διαφοράς μεταξύ ηλικιωμένων και νεότερων ασθενών που λαμβάνουν Salagen® στις αναφορές των ανεπιθύμητων ενεργειών, με εξαίρεση την ζάλη, η οποία αναφέρθηκε ότι ήταν σημαντικά συχνότερη σε ασθενείς πάνω από 65 χρόνων.

Άλλες πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες της riloscarpine βάσει των φαρμακολογικών ιδιοτήτων της είναι: αναπνευστική δυσφορία, γαστρεντερικοί σπασμοί, παρόξυνση του έλκους του στομάχου, κολποκοιλιακός αποκλεισμός, ταχυκαρδία, βραδυκαρδία, καρδιακή αρρυθμία, υπόταση, καταπληξία, διανοητική σύγχυση και τρόμος. Επίσης υπάρχει πιθανότητα να παρουσιαστεί ελάττωση του βάρους του σώματος, λόγω απώλειας ύδατος, καθώς και φαινομενική αύξηση του αριθμού των λευκών αιμοσφαιρίων.

#### 4.9. **Συμπτώματα υπερδοσολογίας, μέτρα αντιμετώπισης και αντίδοτα**

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας θα πρέπει να γίνεται αγωγή με ατροπίνη (0.5 mg έως 1.0mg υποδόριως ή ενδοφλεβίως) και υποστηρικτική αγωγή για τη διατήρηση της αναπνοής και της κυκλοφορίας. Η χορήγηση αδρεναλίνης (0.3mg έως 1.0mg, υποδόριως ή ενδομυϊκώς) μπορεί επίσης να είναι χρήσιμη σε περίπτωση σοβαρής καρδιαγγειακής κατάρριψης ή βρογχοσπασμού. Δεν είναι γνωστό αν η riloscarpine μπορεί να απομακρυνθεί με αιμοκάθαρση. Δεν υπάρχουν πληροφορίες για την ασφάλεια σε δόσεις μεγαλύτερες από 10mg τρις ημερησίως.

### 5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

#### 5.1. **Στοιχεία Φαρμακοδυναμικής**

Η riloscarpine είναι ένας χολινεργικός παρασυμπαθομιμητικός παράγοντας με ένα ευρύ φάσμα φαρμακολογικών ιδιοτήτων, με προεξάρχουσα μουςκαρινική δράση. Η riloscarpine, στην κατάλληλη δοσολογία, είναι δυνατόν να αυξήσει την έκκριση των εξωκρινών αδένων όπως ιδρωτοποιών, σιελογόνων, δακρυϊκών, γαστρικών, παγκρεατικών και εντερικών, καθώς επίσης και από τα βλεννώδη κύτταρα της αναπνευστικής οδού. Επίσης είναι δυνατόν να προκαλέσει σμηγματόρροια.

#### i. Για τους ασθενείς με καρκίνο κεφαλής και τραχήλου:

Σε δύο τυχαίοποιημένες διπλές-τυφλές, ελεγχόμενες με placebo κλινικές μελέτες διάρκειας 12 εβδομάδων, το Salagen® μείωσε την ξηρότητα του στόματος και αύξησε την σιελική ροή σε ασθενείς με ξηροστομία, προκληθείσα από ακτινοθεραπεία κεφαλής και τραχήλου. Επιπροσθέτως, υπήρξε ένδειξη βελτίωσης της συνολικής κατάστασης της ξηροστομίας, βελτίωση της ομιλίας χωρίς την βοήθεια πόσιμων υγρών, και ανακούφιση του στόματος, με ταυτόχρονη μείωση της χρήσης συνοδευτικής θεραπείας (π.χ. τεχνητός σιέλος) για την ξηρότητα του στόματος.

#### ii. Για τους ασθενείς με σύνδρομο Sjögren:

Δύο ξεχωριστές τυχαίοποιημένες, διπλές-τυφλές, ελεγχόμενες με placebo κλινικές μελέτες διάρκειας 12 εβδομάδων διεξήχθησαν σε ασθενείς που είχαν διαγνωσθεί με πρωτοπαθές ή δευτεροπαθές σύνδρομο Sjögren. Και στις δύο μελέτες, η πλειονότητα των ασθενών πληρούσε καλλίτερα τα Ευρωπαϊκά κριτήρια του πρωτοπαθούς συνδρόμου Sjögren. Εκτιμήθηκε η ικανότητα του Salagen® να διεγείρει την παραγωγή σιέλου. Σε σχέση με το placebo, παρατηρήθηκε μια αύξηση στην ποσότητα της σιέλου που παραγόταν σαν επακόλουθο της πρώτης δόσης και που διαρκούσε καθ' όλη την διάρκεια των μελετών, σε ένα σχήμα δόσης-ανταπόκρισης.

Σε σύγκριση με το placebo, παρατηρήθηκε μια σημαντικά συνολική βελτίωση και για την ξηροστομία και για την ξηροφθαλμία. Τα ιδιαίτερα συμπτώματα της ξηροστομίας εκτιμήθηκαν από τους ασθενείς, όπως η σοβαρότητα της ξηροστομίας, η στοματική δυσανεξία, η δυνατότητα του ύπνου χωρίς τη λήψη νερού, η δυνατότητα της κατάποσης χωρίς τη βοήθεια νερού. Επίσης η μειωμένη χρήση των υποκατάστατων σιέλου βελτιώθηκε σημαντικά μετά από 6 και 12 εβδομάδες με την χορήγηση του Salagen®. Τα ιδιαίτερα συμπτώματα της ξηροφθαλμίας βελτιώθηκαν σημαντικά όπως η σοβαρότητα του οπτικού θαμπώματος και η δυνατότητα της οπτικής εστίασης μετά από 12 εβδομάδες χορήγησης Salagen®.

## 5.2. **Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

Σε μία φαρμακοκινητική μελέτη πολλαπλών δόσεων σε εθελοντές, στους οποίους χορηγήθηκε pilocarpine 5 ή 10mg τρεις ημερησίως για δύο ημέρες, η  $T_{max}$  μετά την τελευταία δόση ήταν περίπου 1 ώρα, ο χρόνος ημισείας ζωής  $T_{1/2}$  περίπου 1 ώρα, και η μέση συγκέντρωση  $C_{max}$  15ng/ml και 41ng/ml για τις δόσεις των 5 και 10 mg, αντιστοίχως.

Οι φαρμακοκινητικές παράμετροι για τους ηλικιωμένους άρρενες εθελοντές, ήταν συγκρίσιμες με αυτές των νεότερων σε ηλικία εθελοντών. Σε έναν μικρό αριθμό υγιών υπερηλικών θηλέων εθελοντών, οι τιμές του μέσου  $C_{max}$  και η επιφάνεια κάτω από την καμπύλη (AUC), ήταν περίπου διπλάσιες από αυτές των υπερηλικών και νέων αρρένων εθελοντών, λόγω του μικρότερου όγκου κατανομής.

Όταν η χορήγηση συνοδευόταν με διατροφή υψηλής περιεκτικότητας σε λίπη σε υγιείς άρρενες εθελοντές, παρατηρήθηκε μία μείωση του ρυθμού απορρόφησης της pilocarpine. Η μέση τιμή του  $T_{max}$  ήταν 1,47 και 0,87 ώρες, και η μέση τιμή  $C_{max}$  ήταν 51,8 και 59,2 ng/ml σε κατάσταση σίτισης και μη σίτισης αντιστοίχως.

Οι πληροφορίες που υπάρχουν στην διάθεσή μας και που αφορούν στον μεταβολισμό και την απομάκρυνση της pilocarpine στον άνθρωπο είναι περιορισμένες. Η αδρανοποίηση της pilocarpine θεωρείται ότι συμβαίνει στις νευρωνικές συνάψεις, και πιθανόν στο πλάσμα. Η pilocarpine και τα ελαχίστως ενεργά ή ανενεργά προϊόντα του μεταβολισμού της, (παράγωγα του πιλοκαρπικού οξέος) απεκκρίνονται μέσω των ούρων.

## 5.3. **Προκλινικά δεδομένα σχετικά με την ασφάλεια**

### Καρκινογένεση:

Δεν υπάρχουν επαρκείς μελέτες σε ζώα προκειμένου να αξιολογηθεί η καρκινογενετική δράση της pilocarpine hydrochloride.

### Μεταλλαξιγένεση:

Δεν υπήρξαν στοιχεία που να συνηγορούν υπέρ της πρόκλησης μεταλλάξεων από την pilocarpine hydrochloride κατά την δοκιμασία αντίστροφης μετάλλαξης Ames, σε χρωμοσωμικές αλλοιώσεις κυττάρων ωσθήκης του Κινέζικου Κρικητού και in-vivo μικροπυρηνικές δοκιμασίες μυελού των οστών σε επίμυες. Η pilocarpine hydrochloride δεν φάνηκε να παρουσιάζει γενετική τοξικότητα κατά τη διάρκεια μίας μελέτης μη σχεδιασμένης σύνθεσης DNA (UDS-unscheduled DNA synthesis) σε ηπατικά κύτταρα επίμυων.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ
- 6.1. **Ποιοτική σύνθεση σε έκδοχα**  
-Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη  
-Στεαρικό οξύ.
- 6.2. **Ασυμβατότητες**  
Καμία γνωστή
- 6.3. **Χρόνος ζωής**  
Ο χρόνος ζωής των δισκίων είναι 36 μήνες όταν φυλάσσονται στην φέρουσα συσκευασία. Μην κάνετε χρήση πέραν της ημερομηνίας λήξης η οποία αναγράφεται στην συσκευασία.
- 6.4. **Ειδικές προφυλάξεις κατά την φύλαξη**  
Πρέπει να διατηρείται σε θερμοκρασία που δεν υπερβαίνει τους 25°C στην αρχική συσκευασία. Να προφυλάσσεται από το φως. Μην το διατηρείται σε χώρους με υψηλή υγρασία, και να φυλάσσεται μακριά από τα παιδιά.
- 6.5. **Φύση και περιεχόμενα της συσκευασίας**  
Το Salagen® διατίθεται για κυκλοφορία σε διάτρητα AI/PVC-PE-PVDC strips.  
Κάθε strip περιέχει 21 δισκία.  
Κουτί συσκευασίας που περιέχει 1 έως 4 strips, και εσώκλειστη οδηγία.
- 6.6. **Οδηγίες χρήσεως**  
Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες. Η χορήγηση συνιστάται από γιατρό.
7. **ΔΙΚΑΙΟΥΧΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**  
Novartis (Hellas AEBE)  
Βασ. Γεωργίου 30  
152-33  
Χαλάνδρι
8. **ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:**  
8149/99/10-10-2000
9. **ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ/ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**  
10 Οκτωβρίου 2000
10. **ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ (ΜΕΡΙΚΗΣ) ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΟΔΗΓΙΑΣ**  
10 Οκτωβρίου 2000