

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Salagen 5 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 5 mg de hidrocloreuro de pilocarpina.
Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película

Salagen comprimidos recubiertos con película son comprimidos blancos, redondos y biconvexos, marcados con "SAL" en una cara y con "5" en la otra.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

- Alivio de los síntomas de la hipofunción de glándulas salivales en pacientes con xerostomía grave, post-radioterapia en cáncer de cabeza y cuello.
- Tratamiento de los síntomas de la sequedad de boca y de la sequedad ocular en pacientes con el síndrome de Sjögren.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

- Para pacientes con cáncer de cabeza y cuello:
La dosis inicial recomendada en el adulto es de 1 comprimido de 5 mg tres veces al día. El efecto terapéutico máximo se obtiene normalmente después de 4 a 8 semanas de tratamiento. En los pacientes que no hayan respondido suficientemente tras 4 semanas y que toleren la dosis de 5 mg tres veces al día, pueden considerarse dosis de hasta un máximo de 30 mg diarios. Sin embargo, es probable que dosis diarias más elevadas se acompañen de un aumento de los efectos adversos relacionados con el fármaco. El tratamiento deberá suspenderse si no se observa mejora de la xerostomía después de 2 a 3 meses de tratamiento.
- Para pacientes con el síndrome de Sjögren:
La dosis recomendada para adultos es un comprimido de 5 mg cuatro veces al día. En los pacientes que no hayan respondido suficientemente a una dosis de 5 mg cuatro veces al día y que toleren esta dosis, pueden considerarse dosis de hasta un máximo de 30 mg diarios, distribuidos a lo largo del día. El tratamiento deberá suspenderse si no se observa mejora de los síntomas de la sequedad de boca y de la sequedad ocular después de 2 a 3 meses de tratamiento.

Poblaciones especiales

Uso en ancianos:

No se dispone de datos que sugieran que sea preciso modificar la dosis en ancianos.

Población pediátrica:

No se han establecido la seguridad y eficacia de este medicamento en la población pediátrica.

Uso en pacientes con función hepática alterada:

Los pacientes con cirrosis moderada y grave deberían iniciar el tratamiento con un esquema de dosis diaria reducida. Dependiendo de la tolerancia y seguridad, la dosis podrá aumentarse gradualmente hasta la dosis normal de 5 mg tres veces al día.

Uso en pacientes con función renal alterada:

No se dispone de información suficiente para determinar la importancia de la excreción renal de la pilocarpina y sus metabolitos, así como para recomendar ajustes de la dosis en pacientes con insuficiencia renal (ver secciones 4.4 y 5.2).

Forma de administración

Para pacientes con cáncer de cabeza y cuello:

Los comprimidos deben ingerirse con un vaso de agua durante o inmediatamente después de las comidas. El último comprimido deberá tomarse siempre junto con la cena.

Para pacientes con el síndrome de Sjögren:

Los comprimidos deben tomarse con un vaso de agua en las comidas y al acostarse.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Salagen se encuentra contraindicado en pacientes con enfermedad cardiorrenal clínicamente significativa y no controlada, asma no controlado y otras enfermedades crónicas que empeoren con agonistas colinérgicos.

Salagen se encuentra contraindicado en los casos en que no es deseable la miosis, tales como la iritis aguda.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Se deberá tener precaución en pacientes que se conoce o se espera que suden excesivamente, y que no puedan beber suficientes líquidos, ya que puede producirse deshidratación.

Se ha descrito que la pilocarpina puede aumentar las dificultades de las vías respiratorias en los pacientes asmáticos. Además los pacientes con enfermedad cardiovascular significativa pueden ser incapaces de compensar los cambios transitorios hemodinámicos o del ritmo cardíaco inducidos por la pilocarpina. Por ello en pacientes con asma controlado o enfermedad cardiovascular significativa, Salagen deberá administrarse únicamente si se considera que los beneficios superan los riesgos, y bajo estrecha supervisión médica.

Salagen deberá administrarse con precaución en pacientes que padezcan las siguientes enfermedades/patologías:

- Bronquitis crónica y/o enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Estos pacientes presentan hiperactividad de las vías respiratorias y pueden presentar efectos adversos debidos al aumento del tono de la musculatura lisa bronquial y al aumento de las secreciones bronquiales.
- Conocimiento o sospecha de colelitiasis o enfermedad del tracto biliar. Las contracciones de la vesícula biliar o de la musculatura lisa biliar podrían precipitar determinadas complicaciones, tales como colecistitis, colangitis y obstrucción biliar.
- Úlcera péptica, debido al riesgo de aumento de la secreción ácida.

- Trastornos cognoscitivos o psiquiátricos subyacentes. Los agonistas colinérgicos, como el hidrocloruro de pilocarpina, pueden tener efectos sobre el sistema nervioso central relacionados con la dosis.
- Se debe tener precaución cuando se administre Salagen a los pacientes con insuficiencia renal.
- La pilocarpina puede aumentar el tono de la musculatura lisa ureteral, lo que teóricamente podría precipitar cólicos renales (o "reflujo ureteral"), particularmente en los pacientes con nefrolitiasis.
- Salagen deberá ser administrado con precaución en pacientes con glaucoma de ángulo estrecho.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Salagen debe administrarse con precaución en pacientes en tratamiento con antagonistas beta-adrenérgicos, debido a la posibilidad de trastornos de la conducción.

La administración concomitante de Salagen y fármacos con efectos parasimpaticomiméticos es de esperar que resulte en efectos farmacológicos aditivos.

La pilocarpina puede antagonizar los efectos anticolinérgicos de otros fármacos empleados concomitantemente (por ejemplo, atropina, ipratropio inhalado).

Aunque no se han llevado a cabo estudios formales sobre la interacción con otros fármacos, los siguientes fármacos se usaron de forma concomitante en al menos el 10% de los pacientes en uno o ambos de los estudios de eficacia en Sjögren: ácido acetilsalicílico, lágrimas artificiales, calcio, estrógenos conjugados, sulfato de hidroxiclороquina, ibuprofeno, levotiroxina sódica, acetato de medroxiprogesterona, metotrexato, multivitaminas, naproxeno, omeprazol, paracetamol y prednisona. No hubo informes de toxicidad medicamentosa durante ningún estudio de eficacia.

En estudios *in vitro*, se ha observado que la pilocarpina es un inhibidor de CYP2A6. Por consiguiente, no debe descartarse la inhibición *in vivo* y la interacción con sustratos del CYP2A6 (por ejemplo irbesartan, cumarina) (ver sección 5.2).

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No se ha establecido la seguridad de este medicamento para su empleo en el embarazo en humanos. No se dispone de datos en humanos sobre los efectos de la pilocarpina sobre el desarrollo y supervivencia del feto. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad reproductiva (ver sección 5.3).

No se recomienda utilizar Salagen durante el embarazo ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos.

Lactancia

Los estudios en animales han mostrado excreción de pilocarpina en la leche materna a concentraciones similares a las observadas en plasma. Se desconoce si la pilocarpina se excreta en la leche materna en humanos. Por tanto, se deberá decidir entre interrumpir la lactancia o la terapia con Salagen.

Fertilidad

Se desconocen los efectos de la pilocarpina en la fertilidad del macho y de la hembra. Estudios realizados en ratones, ratas y perros han mostrado efectos adversos en la espermatogénesis. Un estudio en ratas también ha mostrado una posible alteración en la fertilidad de la hembra (ver sección 5.3). Se desconoce el margen de seguridad de los efectos sobre la fertilidad.

En base a los resultados de los estudios disponibles en animales (ver sección 5.3) y como medida de precaución, Salagen comprimidos se debe administrar de manera individual a varones que estén intentando engendrar un hijo, únicamente si los beneficios esperados justifican la afectación potencial sobre la fertilidad.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Deberá advertirse a los pacientes que sufran mareos durante el tratamiento con Salagen, que no conduzcan ni utilicen maquinaria.

Se ha notificado que la pilocarpina puede causar alteración de la percepción en profundidad y visión borrosa. Esta última puede ocasionar disminución de la agudeza visual especialmente por la noche y en pacientes con cambios en el cristalino. Si esto ocurre, deberá advertirse a los pacientes de no conducir por la noche ni realizar actividades peligrosas en condiciones de escasa iluminación.

4.8. Reacciones adversas

La mayoría de los efectos adversos observados durante el tratamiento con Salagen fueron consecuencia de una estimulación parasimpática aumentada. Estos efectos adversos fueron dosis-dependientes y por lo general leves y auto-limitados. No obstante, pueden producirse ocasionalmente efectos adversos graves y por lo tanto se recomienda un seguimiento cuidadoso del paciente.

En ensayos clínicos controlados se observaron las siguientes reacciones adversas:

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: cefalea

Frecuentes: mareos

Trastornos oculares

Frecuentes: lagrimeo; visión borrosa; visión anormal; conjuntivitis; dolor ocular

Trastornos cardíacos

Frecuentes: rubor (vasodilatación); hipertensión; palpitaciones

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Frecuentes: rinitis

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: dispepsia; diarrea; dolor abdominal; náuseas, vómitos; estreñimiento, aumento de la salivación

Poco frecuentes: flatulencia

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Muy frecuentes: sudoración

Frecuentes: reacciones alérgicas, incluido erupción, prurito

Trastornos renales y urinarios

Muy frecuentes: aumento de la frecuencia urinaria

Poco frecuentes: urgencia urinaria

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Muy frecuentes: síndrome gripal

Frecuentes: astenia, escalofríos

En los informes sobre efectos adversos no hay indicios de diferencias entre los pacientes mayores y los jóvenes que tomaron Salagen, excepto para el mareo que fue notificado con mayor frecuencia de manera significativa en los pacientes mayores de 65 años.

En la literatura médica se han publicado los siguientes efectos adversos, los cuales son debidos a propiedades farmacológicas intrínsecas de la pilocarpina: distrés respiratorio, espasmo gastrointestinal, bloqueo aurículo-ventricular, taquicardia, bradicardia, arritmia cardíaca, hipotensión, shock, temblores y cambios en el estado mental que incluyen pérdida de memoria, alucinaciones, labilidad afectiva, confusión, agitación.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es.

4.9. Sobredosis

La sobredosis puede dar lugar a una “crisis colinérgica” que se caracteriza por efectos muscarínicos y efectos nicotínicos.

Los signos de sobredosis debidos a efectos muscarínicos pueden incluir calambres abdominales, diarrea, náuseas y vómitos, defecación y micción involuntarias, sudoración, salivación, aumento de las secreciones bronquiales, miosis, bradicardia e hipotensión.

Los efectos nicotínicos pueden incluir movimientos involuntarios, fasciculaciones y debilidad generalizada.

La atropina por vía parenteral se puede usar como antídoto para los efectos muscarínicos. En caso necesario se debe dar tratamiento de soporte; si la depresión respiratoria es grave, se debe instaurar respiración asistida.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Parasimpaticomiméticos, código ATC: N07A X01.

Mecanismo de acción

La pilocarpina es un agente colinérgico parasimpaticomimético que desarrolla un amplio espectro de efectos farmacológicos, con acción muscarínica predominante. A dosis adecuadas, la pilocarpina aumenta la secreción de las glándulas exocrinas, tales como glándulas sudoríparas, salivales, lagrimales, gástricas, pancreáticas e intestinales, así como de las células mucosas del tracto respiratorio.

Efectos farmacodinámicos

La estimulación del músculo liso del tracto intestinal está relacionada con la dosis y puede originar aumento del tono, aumento de la motilidad, espasmos y tenesmos. Puede aumentarse el tono del músculo liso bronquial. Puede mejorarse el tono y la motilidad del músculo liso del tracto urinario, vesícula biliar y del conducto biliar.

La pilocarpina puede tener efectos paradójicos en el sistema cardiovascular. El efecto esperado de un agonista muscarínico es la vasodilatación, pero la administración de pilocarpina puede producir hipertensión tras un breve episodio de hipotensión. Se han notificado casos de bradicardia y taquicardia con el uso de la pilocarpina.

Eficacia clínica y seguridad

En un estudio sobre voluntarios varones sanos se observó un aumento del flujo salivar después de dosis únicas de 5 y 10 mg de Salagen, 20 minutos después de la administración y duró de 3 a 5 horas con una intensidad máxima a 1 hora.

- Para pacientes con cáncer de cabeza y cuello:
En dos ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo, de 12 semanas en pacientes con xerostomía debida a radioterapia sobre cabeza y cuello por cáncer, el tratamiento con Salagen redujo la sequedad de la boca; en uno de estos estudios esto no se produjo hasta transcurridas 12 semanas de tratamiento. Asimismo, el tratamiento con Salagen aumentó el flujo salivar. La mayor mejoría de la sequedad se observó en pacientes sin flujo salivar medible al comienzo del estudio. En ambos ensayos, algunos pacientes observaron una mejoría del estado global de la xerostomía, pudiendo los sujetos hablar sin ingerir líquidos y con mayor confort oral, así como también se redujo el uso de medicación concomitante (saliva artificial) para la sequedad de boca.
- Para pacientes con el síndrome de Sjögren:
Se llevaron a cabo dos ensayos clínicos separados, aleatorizados, doble ciego controlados con placebo, de 12 semanas en pacientes diagnosticados con el síndrome de Sjögren primario o secundario. En ambos estudios, la mayoría de los pacientes encajaron mejor en los criterios europeos del síndrome de Sjögren primario. Se evaluó la capacidad de Salagen para estimular la producción de saliva. En relación con placebo, se observó un aumento de la producción de saliva tras la primera dosis y se mantuvo a lo largo de los ensayos dentro de un modelo aproximado de dosis-respuesta. En comparación con placebo, se observó una mejora global estadísticamente significativa tanto para la sequedad de boca como para la sequedad ocular.

La eficacia de Salagen no ha sido establecida en los pacientes con el síndrome de Sjögren durante el tratamiento a largo plazo (>12 semanas).

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

En un estudio farmacocinético de administración repetida en voluntarios que recibieron 5 ó 10 mg de hidrocloreto de pilocarpina tres veces al día durante dos días, la T_{max} tras la dosis final fue de aproximadamente 1 hora, la $T_{1/2}$ de eliminación fue de aproximadamente 1 hora y el valor medio de la C_{max} fue de 15 ng/ml y 41 ng/ml para las dosis de 5 y 10 mg, respectivamente.

En su ingestión con una comida rica en grasas, se observó una disminución en la tasa de absorción de la pilocarpina de los comprimidos de Salagen. Los valores medios de T_{max} fueron de 1,47 y 0,87 horas y los valores medios de C_{max} fueron de 51,8 y 59,2 ng/ml en los voluntarios varones con estómago lleno y en ayunas, respectivamente.

Distribución

La pilocarpina se distribuye de forma extensa con un volumen de distribución aparente de 2,1 l/kg. Los datos de los estudios en animales indican que la pilocarpina se distribuye en la leche materna a concentraciones parecidas a las plasmáticas. Los datos preclínicos sugieren que la pilocarpina cruza la barrera hematoencefálica a dosis elevadas. La pilocarpina no se une a las proteínas plasmáticas.

Metabolismo:

La pilocarpina se metaboliza principalmente a través del CYP2A6 y ha demostrado capacidad de inhibirlo *in vitro*. Las esterasas plasmáticas también participan en la biotransformación de pilocarpina en ácido pilocárpico.

Eliminación:

Aproximadamente, un 35 % de la dosis se elimina en forma de 3-hidroxpilocarpina en la orina y un 20% de la dosis se excreta inalterada en la orina. Las semividas de eliminación medias para la pilocarpina son 0,76 y 1,35 horas tras dosis repetidas orales de 5 y 10 mg de hidrocloreto de pilocarpina, respectivamente.

Pacientes de edad avanzada:

Los valores del área bajo la curva de la pilocarpina en voluntarios varones de edad avanzada fueron comparables a los observados en varones jóvenes. En un pequeño número de voluntarias de edad avanzada, los valores medios de AUC fueron aproximadamente el doble de los observados en voluntarios varones de edad avanzada y jóvenes, como resultado de unos volúmenes de distribución reducidos. Sin embargo, la diferencia observada en farmacocinética no se reflejó en la incidencia de acontecimientos adversos entre las pacientes mujeres jóvenes y ancianas. No se requiere ningún ajuste de la dosis en pacientes de edad avanzada.

Insuficiencia renal:

En un estudio farmacocinético con pilocarpina en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada, no se apreciaron diferencias significativas en el aclaramiento y la exposición en comparación con los valores de los sujetos con función renal normal.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Genotoxicidad y carcinogenicidad:

La pilocarpina no mostró un potencial genotóxico en una serie de estudios de genotoxicidad *in vitro* e *in vivo*. En estudios de carcinogenicidad por vía oral durante toda la vida en roedores, la pilocarpina no causó un aumento en la incidencia de tumores en ratones, pero se asoció con un aumento en la incidencia de feocromocitomas benignos en ratas con exposiciones de 15 veces la dosis máxima recomendada en humanos, y por lo tanto, no considerada relevante para el uso clínico. Los datos preclínicos revelaron que no existe riesgo especial en humanos, en base a los estudios convencionales de genotoxicidad y potencial carcinogénico.

Fertilidad:

Estudios en animales han mostrado efectos adversos en el tracto reproductor del macho tras exposiciones crónicas a la pilocarpina. En ratas y perros tras exposiciones orales de 28 días y 6 meses respectivamente se

observó alteración en la espermatogénesis. También se observaron cambios histopatológicos en los testículos y en las glándulas bulbouretrales de ratones que recibieron pilocarpina durante 2 años.

Se desconoce el margen de seguridad de los efectos en humanos. Sin embargo, comparaciones del área de superficie corporal [mg/m^2] sugieren que la dosis más baja asociada con la alteración en la fertilidad (3 $\text{mg}/\text{kg}/\text{día}$ en perros), es aproximadamente 3 veces la dosis máxima recomendada en humanos, por lo tanto, no se puede excluir un riesgo en humanos. Un estudio en ratas también ha mostrado una posible alteración en la fertilidad de las hembras (ver sección 4.6).

Toxicidad reproductiva:

Estudios en ratas preñadas mostraron una reducción en el peso medio del feto y un aumento en la incidencia de variaciones esqueléticas relacionadas con el tratamiento [a dosis aproximadamente de 26 veces la dosis máxima recomendada para un humano de 50 kg (basado en comparaciones del área de superficie corporal [mg/m^2]). Estos efectos ocurrieron a dosis que fueron tóxicas para la madre. No hubo evidencia de efectos teratogénicos en los estudios con animales.

En estudios pre y postnatales se observaron aumentos en la incidencia de mortalidad fetal con una reducción de la supervivencia neonatal y del peso medio corporal de las crías, relacionados con el tratamiento. No es posible calcular un margen de seguridad para estos efectos. Sin embargo, comparaciones del área de superficie corporal [mg/m^2] sugieren que los efectos sucedían a dosis de aproximadamente 5 veces la dosis máxima recomendada para un humano de 50 Kg. Se desconoce la relevancia clínica de estos hallazgos (ver sección 4.6).

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Ligante/diluyente:

Celulosa microcristalina

Acidificante/lubricante:

Ácido esteárico

Cubierta pelicular:

Opadry White, OY-7300, que contiene hipromelosa, macrogol 400 y dióxido de titanio (E 171)

Abrillantador:

Cera de carnauba

6.2. Incompatibilidades

No procede

6.3. Periodo de validez

3 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25°C.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz y la humedad.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Salagen se comercializa en blisters perforados de Al/PVC/PVDC.

Cada blister contiene 14 ó 21 comprimidos.

El producto se acondiciona en cajas de cartón, con 1, 2, ó 6 blisters de 14 comprimidos cada uno, ó 1 ó 4 blisters de 21 comprimidos cada uno.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Merus Labs Luxco II S. à.R.L.

208, Val des Bons Malades

L-2121 Luxembourg

Luxemburgo

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

61.835

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 18 abril 2002

Fecha de la renovación de la autorización: 1 julio 2006

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

07/2023