

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

CF 19,8 mg Disc Jel

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde

Her bir jel disk 19,8 mg pilokarpin nitrat içerir.

Yardımcı maddeler

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız

3. FARMASÖTİK FORM

Beyaz kilitli kapaklı PP şeffaf tüp içerisinde kirli beyaz, yarı saydam jel disk

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

CF 19,8 mg Disc Jel;

Kistik fibrozis tanısını doğrulamak ya da dışlamak için:

- Kistik fibrozisi düşündüren klinik bulguları olan hastalara,
- Kistik fibroze yol açan bir ya da iki mutasyonun saptandığı hastalara,
- Ailede kistik fibrozis hikâyesi olan hastalara,
- Yeni doğan tarama programında kistik fibrozis olduğu şüphelenilen 2 haftadan büyük ve 3 kg'dan ağır bebeklere

kullanılır.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji:

CF 19,8 mg Disc Jel ile iyontoforez ter testinin uygulanması bu konuda standardize eğitim almış deneyimli sağlık teknisyenleri tarafından yapılmalıdır. Sağlık teknisyenlerine ter testi uygulama yöntemi standart işlem olarak tanımlanmalı ve basamakları yazılı olarak belirlenmelidir.

Uygulama sıklığı ve süresi:

1,5 mA'de ve 5 dakika genel olarak önerilen akım ve akımın uygulanma süresidir.

Uygulama şekli:

İyontoforez, elektriksel olarak yüklü, yapısında iyonize moleküller içeren ilaçların elektrik akımı aracılığıyla başta deri olmak üzere yüzey dokulara uygulanması işlemidir.

Pilokarpin iyontoforezi ile ter testi 3 basamaktan oluşur:

- Ter bezlerinin iyontoforez yöntemi ile uyarılması,
- Terin toplanması,
- Terin analizi.

Pilokarpin iyontoforezi şu şekilde uygulanmaktadır:

- Cilde elverişli ve uygun yerlere tercihen ön kola 2 zıt yüklü elektrot yerleştirilir.
- Daha sonra hastanın ağrı eşiğinden daha az seviyede olmak üzere elektrik akımı verilerek akım 2 elektrot arasından geçirilir ve ilacın cilt içine oradan da ter bezlerine geçmesi sağlanmış olur. Bu işlem 5 dk sürer. Bu sürenin sonunda elektrotlar kaldırılır ve cilt temizlenir.
- Terin toplanması için kola pozitif elektrodun yerleştiği yere saat gibi içinde mikrobore tübing olan küçük bir aparat yerleştirilir.
- 20 dakika boyunca ter bu aparat içine toplanır. Terde klor miktarının saptanabilmesi için toplanan ter miktarının minimum 15 mikrolitre veya 75 mg olması gereklidir. Ter toplama aparatında toplanan ter miktarı renklendirici olarak kullanılan farmasötik boya ile izlenir ve tubing sistemi dolduğunda ölçüm için hazırdır.

Terin analizi:

Kistik fibrozis genetik bir hastalıktır ve bu hastalarda vücuttaki tüm hücre zarlarında klorür (tuz) geçişinde bir sorun vardır. Bu neden ile bu hastaların terlerinde tuz içeriği, kistik fibrozis olmayan kişiler ile karşılaştırıldığında daha yüksektir. Terde doğrudan klorun ölçülmesi ter testi için tercih edilen yöntemdir.

Kondüktivite ölçümünde klor dışındaki diğer iyonlar da (sodyum, potasyum) klor ile beraber ölçülür. Kistik fibrozisde terde diğer iyonların da arttığı bilinmektedir. CLSI (Clinical Laboratory Standart Institute) rehberi, kondüktive yöntemini ancak tarama testi olarak önermektedir. Yüksek bulunan kondüktivite değerlerinde mutlaka klor ölçümü yapılarak son karar verilmelidir.

Terdeki klor konsantrasyonu;

- 0–40 mmol/L aralığında bir değerse “normal”

- 40–60 mmol/L arasında bir değerse “şüpheli”
- 60 mmol/L ve üzerinde bir değerse “yüksek” olarak yorumlanır.

Elde edilen kondüktivite değeri:

- 0–50 mmol/L aralığında ise “normal”
- 50–90 mmol/L aralığında ise “şüpheli”
- 90 mmol/L ve üzerindeki değerler “yüksek” olarak yorumlanır.

Önemli uygulama talimatları

- Ter testinde ter bezlerinin uyarılması için, yaygın deri lezyonu olan veya deri bütünlüğünün kaybolduğu, deriden kan veya iltihabi salgıların olduğu alanlar seçilmemelidir.
- Ter testi uygulamasının tüm basamaklarında kontaminasyondan kaçınılmalıdır.
- Terin toplandığı bölgeye klor içeren solüsyonların veya kremlerin uygulanmaması önerilir.
- Elektrotlar uygulanan kişinin koluna uygun büyüklük ve şekilde olmalıdır.
- Her iyontoforez işlemi sonrası elektrotların saf su ile yıkanması önerilir.
- Test sırasında deride hafif kızarma sık görülen bir bulgudur. Bu önemli değildir. Uygulama yeri işlem sonrası yıkandıktan bir süre sonra kızarıklık kendiliğinden geçer.
- Test sırasında deride ürtiker gelişmesi nadir görülen bir bulgudur. Duyarlı kişilerde görülebilir. Uygulama yeri işlem sonrası yıkanmalıdır. Ciddi bulguları olanlarda lokal antihistaminik içeren kremler veya oral antihistaminikler uygulanabilir.
- Müdahale için gerekli adrenalin ve antihistaminik işlemin yapıldığı odada bulundurulmalıdır.
- Uygulama yerinde deri direncinin azaldığı durumlarda su toplaması ve yanık oluşması nadir de olsa görülebilir.
- pH 7’yi aştığında pilokarpin ciddi bozulmaya maruz kalır. Düşük pH değeri ise yanık ihtimalini artırır. Bunu önlemek için verilecek çözeltinin pH’sı sınırlandırılmalıdır. Pilokarpin daha yüksek bir pH’da daha düşük bir pH değerine (pH 3) göre cilde daha yüksek nüfuz eder. Yapılan çalışmalarda optimum pH 5.98 olarak bulunmuştur.
- Deneyimsiz ve yeterli eğitim almamış test uygulayıcılarının yaptığı testlerde deride su toplanması ve yanıklar daha sık görülür.

- Elektrotların cilde doğrudan kontağı, hasarlı jel disk kullanılması sonucu nadir de olsa su toplanması ve yanıklar bildirilmiştir.
- Elektrotun altına yerleştirilen jel disklerin elektrot yuvası ile uyumlu olması gereklidir, aksi takdirde su toplanması ve yanıklar oluşabilir.
- İyontoferez işleminin yapıldığı deri bölgesine kollektör aparatı uygulandıktan sonra, su geçirmez bir materyal (polietilen, parafin vs.) ile sarılmalı ve bantlanmalıdır.
- İşlem sırasında kontaminasyon, terin kaybı veya buharlaşması gibi test sonuçlarını etkileyebilecek durumlardan kaçınılmalıdır.
- Eğer test yapılırken buharlaşma veya başka sıvılar ile karışma düşünülüyorsa, ölçüm yapılmamalıdır (örneğin terin toplandığı aparatın yere düşmesi, üzerine sarılan parafinin yırtılması, terin toplandığı tüpten akması gibi).
- Yetersiz ter toplanması (15 µl veya 75 mg'dan az) durumunda da ölçüm yapılmamalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Karaciğer yetmezliği:

Doz ayarlaması gerekmemektedir.

Böbrek yetmezliği:

Doz ayarlaması gerekmemektedir.

Pediyatrik popülasyon:

Yeni doğan tarama programında kistik fibrozis olduğu şüphelenilen 2 haftadan büyük ve 3 kg'dan ağır bebeklere doktor tavsiyesine bağlı olarak kullanılabilir.

Geriatrik popülasyon:

Doz ayarlaması gerekmemektedir.

4.3. Kontrendikasyonlar

Pilokarpin iyontoforezi,

- Pilokarpine karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda,
- Aritmi gibi kardiyak hastalığı olan, kalp pili gibi elektriksel cihazlar taşıyan hastalarda,
- Epilepsisi olan hastalarda,
- Metal protezi olanlarda,
- Uygulanan akımlara yüksek duyarlılığı olan hastalarda,
- Gebelerde kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Pilokarpin iyontoforezi ile ter testi pozitif çıkan bireylerde, ter testi sonuçları ile kistik fibrozis tanısının konulması için mutlaka test bir kez daha tekrarlanmalı ve onun da yüksek olduğu gösterilmelidir. Yüksek ve sınırda bulunan terde klor değerleri mutlaka tekrarlanmalıdır.

Terleme hızının yeterli olmamasına bağlı yetersiz miktarda ter toplanması yanlış sonuçlara sebep olabilir. Bu tür durumlarda pilokarpin iyontoforez ile ter testi tekrarlanmalıdır.

Ödemli çocuklarda deri altındaki ödem sıvısı yanlış sonuçlara neden olabilir. Özellikle protein kaybının ağır olduğu kistik fibrozisli çocuklarda cilt ödemi sık görülür. Pilokarpin iyontoforez yapılmadan önce ödemin varlığı kontrol edilmelidir.

Kan klor düzeyinin düşük olması ölçülen terin de düşük olmasına neden olur. Kistik fibrozisli çocuklarda deriden aşırı tuz kaybının olduğu psödo Bartter sendromu tablosunda kan elektrolitleri de düşüktür. Bu sırada yapılan ölçümlerde terde klor düzeyi de düşük veya sınırda bulunabilir. Bu hastalarda kan elektrolitleri normale geldikten sonra terde klor ölçümü yenilenmelidir.

Terde elektrolit düzeyleri kilosu düşük süt çocuklarında (boy/ağırlık oranı <%75), malnütrisyonu olan çocuklarda (kilosu < %3 persentil, boy< %10 persentil), psikososyal büyüme gelişme geriliği olan çocuklarda, dehidrate süt çocuklarında ya da bebeklerde ilk 48 saatte yüksek olabilir. Pilokarpin iyontoforez ile ter testi yapılmadan önce bu bulgular sorgulanmalıdır.

Terin uyarıldığı bölgede aktif egzeması olan çocuklarda terde elektrolit düzeyleri yüksek çıkabilir.

Bazı hastalıklarda terde klor değerleri yüksek çıkabilir.

Literatürde yüksek ter testi değerleri bildirilmiş bazı hastalıklar ve durumlar; otonomik disfonksiyon, ektodermal displazi, familyal kolestazis, fukosidoz, glukoz 6 fosfat dehidrogenaz eksikliği, glikojen depo hastalığı tip 1, hipogama globulinemi, Klienfelter sendromu, Mauriac sendromu, mukopolisakkoridoz tip 1, adrenal yetmezlik, anoreksia nervroza, atopik dermatit, çölyak hastalığı, ailesel hipoparatiroidi, tedavi edilmemiş hipotiroidi, malnütrisyon, nefrojenik diyabet insipid, nefroz, prostaglandin E1 infüzyonu, psödohipoaldesteronizmdir.

İlaçların elektrik alanı altında uzun dönem stabilitelerinin belirlenmesi gerekir. İyontoforetik cihazların uzun bir süre boyunca uygulanması cilt florasını değiştirebilir veya ter bezlerini tıkayabilir. Aynı zamanda ilaçlar deri yüzeyinde ılık, oksijen, bakteriler gibi dejeneratif mekanizmalara maruz kalabilirler, bu da ilacın ve iyontoforetik etkinliğin azalmasına veya değişmesine sebep olabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Akciğer hastalıkları:

Pilokarpinin astım hastalarında hava yollarının rezistansını arttırdığı bildirilmiştir. Astımı olan hastalarda, uygulayan hekim tarafından değerlendirilerek dikkatle ve tıbbi gözetim altında uygulanmalıdır.

Kronik bronşit ve/veya kronik obstrüktif akciğer hastalığı olan kişilerde artan bronşiyal düz kas tonusu ve artan bronşiyal sekresyon sonucu istenmeyen etkiler ortaya çıkabilmektedir. Bu nedenle pilokarpin kronik obstrüktif hava yolları hastalığı olan kişilerde dikkatle kullanılmalıdır.

Kardiyovasküler hastalıklar:

Ciddi kardiyovasküler hastalıkları olan kişiler; pilokarpin tarafından indüklenen geçici hemodinamik değişiklikleri ya da kalp ritmini kompanse edemeyebilir. Pilokarpin, ciddi kardiyovasküler hastalıkları olan kişilerde, dikkatle ve tıbbi gözetim altında uygulanmalıdır.

Safra sistemi:

Safra kesesinin ya da safra yolu düz kasının kontraksiyonu kolesistit, kolanjit ve safra yolu tıkanmasını içeren komplikasyonlara neden olabileceğinden pilokarpin dikkatli kullanılmalıdır.

Sindirim sistemi:

Asit sekresyonunda artış riski nedeniyle, pilokarpin peptik ülserli hastalarda dikkatle kullanılmalıdır.

Santral sinir sistemi:

Pilokarpin hidroklorür gibi kolinerjik agonistlerin, santral sinir sistemi üzerinde doza bağılı etkileri olabilir. Bu durum, kognitif veya psikiyatrik rahatsızlıkları olan hastalarda göz önünde bulundurulmalıdır.

Böbrek ve üriner sistem:

Pilokarpin, özellikle nefrolitiazis hastalarında, üreter düz kası tonusunu arttırarak teorik olarak renal kolik (veya üretral reflü) de artışa neden olabilir. Bu nedenle böbrek yetmezliği olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Sistemik 9-alfa-fludrokortizon tedavisi alan olan bireylerde terde elektrolit düzeyleri düşük olabilir. Bu da ter testinin negatif çıkmasına sebep olur. Pilokarpin iyontoforez yapılmadan önce kişinin kullandığı ilaçlar sorgulanmalıdır.

Antikonvülsan ilaçlardan topiramet ter üretimini azaltabilir ve terde elektrolit düzeylerini yanlış olarak yüksek ölçülmesine neden olabilir.

Olası ileti bozukluğu nedeniyle pilokarpin, beta-adrenerjik antagonistleri alan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır.

Pilokarpin parasempatomimetik etkili ilaçlarla birlikte kullanıldığı takdirde aditif farmakolojik etki ortaya çıkabilir.

Pilokarpin, birlikte kullanılan diğer ilaçların antikolinerjik etkilerini antagonize edebilir. Pilokarpinin antikolinerjik etkisinin birlikte kullanıldığı ilaçların (atropin, inhale ipratropium vb) terapötik etkisine katkıda bulunabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Özel popülasyonlara ilişkin etkileşim çalışması bildirilmemiştir.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyona ilişkin etkileşim çalışması bildirilmemiştir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi C'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Ürün ile birlikte herhangi bir doğum kontrol yönteminin kullanılmasının gerekliliği veya kullanılan yöntemlerle etkileşimi hakkında bilgi bulunmamaktadır.

Gebelik dönemi

Pilokarpin iyontoforezi ile yapılan çalışmalarda 20 miliamper/akım şiddeti ile uygulanan iyontoforez tedavisinin gebelerde yan etkiye yol açmadığı bildirilmiştir. Öte yandan, tedavinin gebelerde güvenilirliği kanıtlanmamıştır ve genel olarak kullanımı önerilmemektedir.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik /ve-veya/ embriyonal/fetal gelişim /ve-veya/ doğum /ve-veya/ doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir. (bkz. kısım 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

CF 19,8 mg Disc Jel gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

Yapılan hayvan çalışmalarında, pilokarpinin anne sütüne plazmadaki gözlenenlere benzer konsantrasyonlarda geçtiği gösterilmiştir. Pilokarpin ya da metabolitlerinin anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Pilokarpin, potansiyel risk ve fayda, tedaviyi uygulayan hekim tarafından dikkatle değerlendirildikten sonra emziren kadınlara verilmemelidir.

Üreme yeteneği / Fertilite

Pilokarpinin erkek ve kadın fertilitesi üzerindeki etkisi bilinmemektedir. Sıçanlar ve köpekler üzerinde yapılan çalışmalarda spermatogenez üzerinde, insanlarda önerilen maksimum değerlerden daha yüksek terapötik dozajlarda istenmeyen etkilerin olduğunu göstermiştir. Sıçanlarda yapılan bir çalışma spermatogenezis ve dişi fertilitésinin bozulma olasılığını göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3 Klinik öncesi güvenlik verileri).

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

CF 19,8 mg Disc Jel uygulanması sonrasında araç ve makina kullanımı üzerine olumsuz bir etkisi beklenmez.

4.8. İstenmeyen etkiler

İstenmeyen etkiler sistem-organ sınıfına göre şu esaslar kullanılarak sıralanmaktadır: Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin bozukluklar:

Yaygın olmayan: Ürtiker gelişmesi, su toplanması ve yanık oluşması

Seyrek: Hafif bir karıncalanma hissi veya sıcaklık artışı, deride kızarıklık ve tahriş

Bilinmiyor: Eritem, kserozis, deskuamasyon ve vezikül oluşumu ile yanma, batma ve iğnelenme hissi kızarıklık vb istenmeyen etkiler önemli değildir. Uygulama yeri işlem sonrası yıkandıktan bir süre sonra kendiliğinden geçer.

Deride eritem, kserozis, deskuamasyon ve vezikül oluşumu ile yanma, batma ve iğnelenme hissi oluşabilir. Bu etkiler kısa sürelidir. Uygulama yeri işlem sonrası yıkanmalıdır. Ciddi bulguları olanlarda lokal antihistaminik içeren kremler veya oral antihistaminikler veya topikal steroidler uygulanabilir. İstenmeyen etkilerin tümünde tedavinin kesilmesi gerekmez.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar / risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Uyarılma, konvülsiyon gibi merkezi nörolojik etkiler ve bradikardi, hipotansiyon gibi kardiyak etkiler ve şok yüksek terapötik dozlarda gözlemlenebilir. Tedavi; paranteral olarak atropin uygulanmasını, solunum ve dolasımı desteklemek için uygun önlemlerin alınmasını ve akciğer ödeminin giderilmesini içerir. Pilokarpinin diyalizle uzaklaştırılıp uzaklaştırılamayacağı bilinmemektedir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Diğer parasempatomimetikler

ATC Kodu: N07AX01

Pilokarpin, kistik fibrozis tanısı için yaygın olarak kullanılan dominant muskarinik farmakolojik etki gösteren kolinerjik parasempatomimetik bir ajandır. Kistik fibrozis pankreasın yanı sıra bronşlar, barsak ve karaciğeri etkileyen mukus üreten ekzokrin bezlerin kalıtsal sistemik bir hastalığıdır. Kistik fibroziste ter içinde anormal miktarda sodyum ve klorür bulunmaktadır. Kistik fibrozis sendromunun tanısı için hastanın teri analiz edilmelidir. Bu amaçla pilokarpin geçici uygulama ve acil farmakodinamik yanıt için iyontoforez yolu ile verilerek tanı için uygulanan kişide belirgin ter üretilir. Yeterli dozda pilokarpin ter, salya, gözyaşı, sindirim sistemi, pankreas gibi ekzokrin bezlerin, intestinal bezlerin ve solunum sistemi mukoz hücrelerinin sekresyonunu arttırabilir.

Cilt nispeten yüksek empedansa sahiptir. Bu da temel olarak cildin stratum korneum tabakasıyla ilişkilidir. Stratum corneum tabakasının önemli derecede mekanik bir direnci bulunmaktadır. Transdermal iyontoforez esas olarak yüklü, hidrofil ve yüksek moleküler ağırlıklı bileşikler için stratum corneum'un koruyucu özelliklerinin üstesinden gelmek için tasarlanmıştır. İyontoferez süresince cildin direnci azalır ve stratum korneumda iyon konsantrasyonu artar. Bu da elektrik akımı verilerek derinin uyarılması esnasında maddenin verilmesini sağlar. Bu akışın sonunda akım kesilince iyon konsantrasyonları fizyolojik düzeylerine geri döner.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Lüteinleştirici hormon (LH) gönüllü insanlara subkütan ve iyontoforez ile uygulandığında eğri altında kalan alan, maksimum LH'ya ulaşma zamanı ve maksimum LH miktarı her iki durumda da benzer bulunmuştur. İnsülinin subkütan ve iyontoforez ile uygulamasından sonra farmakokinetik ve farmakodinamik profilleri benzer bulunmuştur. Metoprolol yavaş salımlı tablet formülasyonu şeklinde ve transdermal iyontoforez yolu ile uygulanmış ve bunun sonucunda plazma konsantrasyonları benzer bulunmuştur. Benzer şekilde salisilik asit ve lidokain sıçanlara pasif dermal uygulama ve transdermal iyontoforez şeklinde uygulanmış ve plazma konsantrasyonları benzer bulunmuştur. Hidromorfinin intravenöz infüzyon ve transdermal iyontoforez ile uygulanmasından sonra kararlı durum konsantrasyonları benzer bulunmuştur. Buna benzer diğer gözlemler farklı bileşikler için yapılmıştır.

Transdermal iyontoforez yoluyla ilaçların uygulanmasından sonra plazma konsantrasyon-zaman eğrilerini belirlemek için tek kompartımanlı yaklaşım önerilmiştir. Uygulanan akımın büyüklüğü arttıa ilacın plazma konsantrasyonları artmıştır.

Emilim:

Transdermal iyontoforez ve diğer uygulama yolları ile ilaç verilmesinden sonra elde edilen serum konsantrasyonları arasındaki ilişki elektrik destekli absorbsiyonun hızlı olduğunu göstermektedir. Deri yoluyla maddelerin emiliminin meydana gelmesi için, elektrik akımının kendi akışına uygulanan empedansın üstesinden gelmesi ve yeterli yoğunlukta hedef dokuya ulaşması gerekir.

Dağılım:

Belirgin terleme için pilokarpin iyontoforetik transdermal olarak verilmesinde ilk bir saat içinde pilokarpinin penetrasyon hızı maksimumdur. Kistik fibrozis teşhisinde olduğu gibi, ya da plazma içindeki glukoz konsantrasyonunu invazif olmayan yollarla izlemeye, hızlı bir farmakolojik yanıt ve çok terleme gereklidir. Burada temel amaç ilk bir saat içinde ilacın maksimum nüfuzunu sağlamaktır. zeltelerde pH 7'yi aştığında pilokarpin ciddi bozulmaya maruz kalır. Ancak daha yüksek bir pH (pH 5) daha düşük bir pH değerine (pH 3) göre daha yüksek bir nüfuz elde edilmesini sağlar. Bunu önlemek için verilecek çözeltinin pH'sı sınırlandırılmalıdır. Yapılan çalışmalarda optimum pH 5.98 olarak bulunmuştur. Daha küçük bir iyonik kuvvet daha büyük bir akış meydana getirir. Optimum iyonik kuvvet 0.0055 M olarak bulunmuştur. Buna göre ilk bir saat içinde pilokarpin maksimum miktarı 1011,4 mikrogram olarak bulunmuştur.

Biyotransformasyon:

Pilokarpin büyük oranda CYP2A6 yoluyla metabolize edilir.

Eliminasyon:

Pilokarpin, diğer bileşenlerle birlikte idrar ile vücuttan uzaklaştırılır.

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

Karsinojenisite ve Genotoksisite

Bir dizi *in vitro* ve *in vivo* çalışmada pilokarpinin genetik toksisiteye yol açma potansiyeline sahip olduğuna dair kanıta rastlanmamıştır. Sıçanlarda tümörojenisite yalnızca maksimum onaylı klinik dozun çok üstüne çıkıldığında gözlenmiştir ve bu durum klinik kullanım açısından anlamlı olmayabilir.

Üreme Toksisitesi

Pilokarpinin insan erkek ve kadın fertilitesi üzerindeki etkileri bilinmemektedir.

Sıçanlar ve köpekler üzerinde yapılan çalışmalarda, insanlarda önerilen maksimum terapötik dozlardan daha yüksek değerlerde spermatogenez üzerinde istenmeyen etkiler olduğu gösterilmiştir.

Sıçanlar üzerinde yapılan bir çalışmada dişi fertilitesinde olası bir bozulmaya işaret edilmiştir (bkz. Bölüm 4.6 Gebelik ve emzirme). Üreme ve gelişim toksisitesi çalışmalarında teratojenik etkiler gösterilmemiştir (bkz. Bölüm 4.6 Gebelik ve emzirme).

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Metil paraben

Propil paraben

Bakteriyolojik agar

Deiyonize su

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

2-8 °C’de (buzdolabında) saklayınız. Dondurmayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Kutuda 25 Tp (her bir PE beyaz kilitli kapaklı PP şeffaf tp 4 test için 8 adet disk jel içerir), 100 ter toplama aparatı ve kol bandı

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel nlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıkları Kontrolü Yönetmeliği "ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

UTSAT Sağlık Teknolojileri Sanayi Ticaret Ltd. şti.

Adres: İkitelli Organize Sanayi Bölgesi, Triko Dokumacılar Sitesi, S3 Blok, Kat:2, No:179
Başakşehir/ İSTANBUL

Tel: 0212 549 25 08 - Faks: 0212 549 25 07

Web: www.utsatco.com - E-posta: info@utsatco.com

8. RUHSAT NUMARASI

2017 / 944

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 21.12.2017

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'N YENİLENME TARİHİ