KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

INCONT 30 mg SR Uzatılmış Salımlı Sert Kapsül

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir kapsül 30 mg propiverin hidroklorür içerir.

Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat 7.820 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Uzatılmış salımlı sert jelatin kapsül

Beyaz veya beyazımsı pellet içeren, kapak kısmı turuncu, gövde kısmı beyaz renkte "2" numara sert jelatin kapsül.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

INCONT SR Uzatılmış Salımlı Sert Kapsül, aşırı aktif mesaneye bağlı ani idrar sıkışması ve sık idrara çıkma ve/veya idrar tutamama problemlerinin semptomatik tedavisinde, endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi

Önerilen günlük dozlar aşağıdaki gibidir:

Yetişkinler: Standart bir doz olarak, günde bir kapsül (=30 mg propiverin hidroklorür) tavsiye edilir.

Uygulama sıklığı ve süresi

Günlük bir tane INCONT SR Uzatılmış Salımlı Sert Kapsüldür.

Uygulama şekli

Kapsüller oral kullanım içindir. Kapsülleri kırmayınız veya çiğnemeyiniz.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek yetmezliği

Hafif ve orta derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda, doz ayarlaması gerekmemektedir (5.2).

Karaciğer yetmezliği

Hafif karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekmemektedir; ancak bu tip hastalara INCONT SR Uzatılmış Salımlı Sert Kapsül verirken dikkatli olunmalıdır. Orta ve ağır karaciğer yetmezliği olan hastalarda ise, bu tip hasta grubunda propiverin uygulanmasının incelendiği herhangi bir çalışma gerçekleştirilmediğinden, INCONT SR Uzatılmış Salımlı Sert Kapsül kullanımı önerilmemektedir. (Bakınız bölüm 5.2)

Pediyatrik popülasyon

Yeterli veri olmadığından INCONT SR Uzatılmış Salımlı Sert Kapsül çocuklarda kullanılmamalıdır.

Geriyatrik popülasyon

Bu yaş grubunda doz ayarlaması gerekmemektedir. Doz yetişkinlerde olduğu gibidir. (Bakınız bölüm 5.2)

Metimazolle kombine halde CYP 3A4'ün potent inhibitörleri olan ilaçlarla eşzamanlı tedavi alan hastalar

Potent CYP 3A4/5 inhibitörleriyle metimazol gibi potent flavin-içeren monoksijenaz (FMO) inhibitörlerini kombine kullanan hastalarda, tedavi 15 mg/ gün dozu ile başlamalıdır. Doz daha sonra yükseltilebilir. Ancak dikkatli kullanılmalıdır ve doktorlar hastaları yan etkiler açısından dikkatlice izlemelidir (bkz. bölüm 4.5, 5.2).

Yiyeceklerin klinik olarak propiverinin farmakokinetiği üzerine etkisi bulunmamaktadır (bkz. bölüm 5.2). Buna bağlı olarak, yiyeceklerle propiverin alımına ilişkin özel bir öneri bulunmamaktadır.

4.3. Kontrendikasyonlar

INCONT SR Uzatılmış Salımlı Sert Kapsül,

- Etkin madde propiverine veya kapsül bileşiminde yer alan yardımcı maddelerden herhangi birine karşı duyarlı olduğu bilinen kişilerde,
- Bağırsak tıkanması
- Üriner retansiyon oluşturabilecek önemli derecede mesane çıkış obstrüksiyonu
- Miyastenia gravis
- İntestinal atoni
- Ciddi ülseratif kolit
- Toksik megakolon
- Kontrol edilememiş kapalı açılı glokom
- Orta veya şiddetli karaciğer yetmezliği
- Taşiartimide, kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Propiverin,

- otonomik nöropati,
- böbrek yetmezliği (bkz. bölüm 4.2)

– karaciğer yetmezliği (bkz. bölüm 4.2) olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır.

Propiverin uygulamasını takiben aşağıda yer alan hastalıkların semptomları ağırlaşabilir;

- Ciddi konjestif kalp yetmezliği (NYHA Evre IV)
- Prostat hipertrofisi
- Reflü özofajiti olan hastalardaki hiatüs hernisi (fıtık)
- Kardiyak aritmi
- Taşikardi

Diğer antikolinerjik ilaçlarda olduğu gibi propiverin de midriyazise neden olabilir. Bu nedenle, propiverinin, ön kamaradaki açının darlaşabileceği yetişkinlerdeki akut kapalı açılı glokom başlatma riski artabilmektedir. Propiverin de dahil olmak üzere, bu sınıfa ait ilaçların, akut kapalı açılı glokoma neden olduğu ya da başlattığı rapor edilmiştir.

Propiverin ile tedaviye başlamadan önce, böbrek hastalığına ya da konjestif kalp yetmezliğine bağlı pollaküri ve noktüri ve ayrıca organik mesane hastalıkları (örn: idrar yolu enfeksiyonları, malignite) tedavi edilmelidir.

Bu tıbbi ürün laktoz içerir. Galaktoz intoleransı, Lapp laktoz yetersizliği veya glukoz galaktoz malabsorbsiyonu gibi nadir kalıtsal problemleri olan hastalar, bu ilacı kullanmamalıdır.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Trisiklik antidepresanlar (örn: imipramin), trankilizanlar (örn: benzodiazepinler), antikolinerjikler (sistemik uygulandığında), amantadin, nöroleptikler (örn: fenotiyazinler) ve beta-adrenoseptör agonistler (beta-sempatomimetikler) ile birlikte kullanıldığında, propiverinin etkisi artar. Kolinerjik ilaçlarla birlikte kullanıldığında, propiverinin etkisi azalır. İzoniazid ile tedavi edilen hastalara propiverin uygulandığında, kan basıncında azalma görülür. Propiverin, metoklopramid gibi prokinetiklerin etkisini azaltabilir.

Propiverin ve sitokrom P450 3A4 (CYP 3A4) ile metabolize olan diğer ilaçlar arasında farmakokinetik etkileşimler görülmüştür. Bununla beraber, propiverinin etkileri klasik enzim inhibitörleriyle (örn: ketokonazol ya da greyfurt suyu) karşılaştırıldığında az olduğundan, bu tip ilaçların konsantrasyonlarında çok belirgin artış beklenmemektedir. Propiverin, CYP 3A4'ün zayıf bir inhibitörü olarak düşünülebilir. Eş zamanlı olarak, azol antifungallar (örn: ketokonazol, itrakonazol) ya da makrolid antibiyotikler (örn: eritromisin, klaritromisin) gibi güçlü CYP 3A4 inhibitörlerini alan hastalar üzerinde farmakokinetik çalışmalar yapılmamıştır.

<u>Metimazolle kombine halde CYP 3A4'ün potent inhibitörleri olan ilaçlarla eşzamanlı tedavi alan hastalar</u>

Potent CYP 3A4/5 inhibitörleriyle metimazol gibi potent flavin-içeren monoksijenaz (FMO) inhibitörlerini kombine kullanan hastalarda, tedavi 15 mg/ gün dozu ile başlamalıdır. Doz daha sonra yükseltilebilir. Ancak dikkatli kullanılmalıdır ve doktorlar hastaları yan etkiler açısından dikkatlice izlemelidir (bkz. bölüm 4.2, 5.2).

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Herhangi bir veri bulunmamaktadır.

Gebelik dönemi

INCONT SR Uzatılmış Salımlı Sert Kapsül'ün hamile kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri bulunmamaktadır.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (bkz. bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Propiverin kullanımı hamilelik süresince önerilmemektedir.

Laktasyon

Propiverinin veya metabolitlerinin insan sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Hayvan çalışmalarından elde edilen mevcut farmakodinamik/toksikolojik veriler propiverin veya metabolitlerinin süte geçtiğini göstermiştir. Yenidoğanda veya infantta bu risk göz ardı edilemez. Emzirmenin çocuğa yararları ile hastanın tedaviden göreceği yarar dikkate alınarak emzirmenin veya propiverin tedavisinin durdurulması yönünde bir karar verilmesi gerekmektedir.

Üreme yeteneği/Fertilite

Propiverinin insan fertilitesi üzerine etkilerine dair veri bulunmamaktadır. Hayvan çalışmaları fertilite üzerine doğrudan ya da dolaylı zararlı etkiler göstermemektedir (Bakınız bölüm 5.3).

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç ve makine kullanımı kabiliyeti üzerine herhangi bir çalışma yapılmamıştır.

INCONT SR Uzatılmış Salımlı Sert Kapsül ile tedavi edilen hastalarda bulanık görme ve uyuşukluk hali gelişebilir. Bu; makine ya da motorlu araç kullanımı ya da tehlikeli işlerde çalışılması gibi mental dikkat gerektiren aktivitelerin yapılma kabiliyetini etkileyebilir.

Sedatif ilaçlar, propiverin hidroklorür kullanımına bağlı uyuşukluk durumunu artırıcı etki gösterirler.

4.8. İstenmeyen etkiler

Propiverin ile ilişkili olası istenmeyen etkiler sistem organ sınıfına ve aşağıdaki sıklık sıralamasına göre listelenmiştir:

Çok yaygın (≥1/10), yaygın (≥1/100 ila <1/10); yaygın olmayan (≥1/1.000 ila <1/100); seyrek (≥1/10.000 ila <1/1.000); çok seyrek (<1/10.000), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor)

İstenmeyen etkilerin tümü geçicidir ve dozun azaltılması ya da tedavinin sonlandırılmasından sonraki, en fazla 1–4 gün içinde kaybolur.

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Seyrek: Hipersensitivite

Psikiyatrik hastalıklar

Çok seyrek: Huzursuzluk, konfüzyon

Bilinmiyor: Halüsinasyon

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş ağrısı

Yaygın olmayan: Baş dönmesini de içeren sersemlik hali, titreme, tat alma duyusunda değişiklikler

Bilinmiyor: Konuşma bozuklukları

Göz hastalıkları

Yaygın: Akomodasyon bozuklukları, görüş anormallikleri

Kardiyak hastalıklar

Seyrek: Taşikardi

Çok seyrek: Palpitasyon

Vasküler hastalıklar

Yaygın olmayan: Kızarıklık, uyuşukluk hali ile birlikte düşük kan basıncı

Gastrointestinal hastalıklar

Çok yaygın: Ağızda kuruluk

Yaygın: Karın ağrısı, dispepsi, konstipasyon

Yaygın olmayan: Bulantı, kusma

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın olmayan: Kaşıntı

Seyrek: Döküntü

Böbrek ve idrar hastalıkları

Yaygın olmayan: İdrar retansiyonu, mesane ve üretral semptomlar

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar:

Yaygın: Yorgunluk

Uzun süreli tedavi esnasında, nadir vakalarda karaciğer enzimlerinde geri dönüşümlü değişiklikler görüldüğünden, karaciğer enzimleri izlenmelidir.

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: 0800 314 00 08; faks: 0312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Semptomlar:

Muskarinik reseptör antagonisti olan propiverin ile doz aşımı potansiyel olarak şiddetli antikolinerjik etkiler oluşturabilir. Aşağıda yer alan periferik ve merkezi sinir sistemi bozukları meydana gelebilir:

- Şiddetli ağız kuruluğu

- Bradikardi (sonraki dönemde taşikardiye yol açabilir)

- Midriyazis ve akomodasyon bozukluğu

- Üriner retansiyon

- Bağırsak motilitesinin inhibisyonu

- Huzursuzluk, konfüzyon, halusinasyon, konfabülasyon

- Baş dönmesi, bulantı, konuşma bozukluğu, kas güçsüzlüğü

Tedavi:

- Propiverin ile doz aşımı durumunda hasta bol miktarda su ile birlikte aktif kömür süspansiyonu ile tedavi edilmelidir.

- Gastrik lavaj sadece koruyucu intübasyon ile birlikte gözönünde bulundurulmalı; (mukoza kuruluğu hesaba katılmalı) yağlı tüp kullanılarak, propiverin vücuda alındıktan sonraki 1 saat içinde uygulanmalıdır. Kusma indüklenmemelidir.

- Renal eliminasyonu arttırmada zorlu diürez veya hemodiyaliz etkili değildir.

- Halusinasyon veya belirgin eksitasyon gibi şiddetli merkezi antikolinerjik etkiler meydana gelirse fizostigmin ile antidot tedavisi uygulanabilir.

- Konvülsiyon veya belirgin eksitasyon oluşursa: benzodiazepinler ile tedavi

- Solunum yetmezliği meydana gelirse: yapay solunum ile tedavi

- İdrar retansiyonu meydana gelirse: kateterizasyon ile tedavi

- Midriyazis meydana gelirse: pilokarpin göz damlası ile tedavi ve/veya hastanın odasının karanlık hale getirilmesi.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

ATC kodu: G04BD06

Farmakoterapötik grup: Ürolojikler / Sık işeme ve üriner inkontinans tedavisinde kullanılan ilaçlar

Etki Mekanizması

Propiverin kalsiyumun içeri alımını inhibe eder ve muskulotropik spazmolize neden olan mesane düz kas hücrelerinde hücre içi kalsiyumun modülasyonunu engeller.

Propiverin antikolinerjik etkiye bağlı olarak pelvik sinirin efferent bağlantısını da inhibe eder.

Farmakodinamik etkiler

Hayvan modellerinde propiverin hidroklorür, intravezikal basınçta doza bağlı azalma ve mesane kapasitesinde artışa neden olur. Bu etki, propiverinin ve ayrıca insan ve hayvan kaynaklı izole detrusor şeritlerde gösterilen üç aktif üriner metabolitinin, farmakolojik özelliklerinin toplamına dayanmaktadır.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler:

Etkin maddenin genel özellikleri

Propiverin'in hemen hemen tamamı gastrointestinal sistem tarafından emilir. Yoğun bir şekilde ilk geçiş etkisine maruz kalır.İdrar kesesi düz kas hücreleri üzerindeki etkisi, idrar yoluyla vücuttan hızlı bir şekilde atılan üç aktif metabolit ve ana bileşen ile sağlanmaktır.

Emilim:

INCONT SR Uzatılmış Salımlı Sert Kapsül oral yolla alındıktan sonra, propiverin gastrointestinal sistem tarafından emilir ve 9,9 saat sonra maksimum plazma seviyesine ulaşır. INCONT SR Uzatılmış Salımlı Sert Kapsül'ün ortalama mutlak biyoyararlanımı 60,8± %17,3'tür.(AUC0-∞ (p.o.) / AUC0-∞ (i.v.) için aritmetik ortalama değeri±SD)

Yiyecekler propiverinin farmakokinetiğini etkilemez.

Yemeklerden sonraki biyoyararlanım, açlık koşullarıyla karşılaştırıldığında, %99'dur. Uzatılmış salımlı kapsülün uygulanması, uygulamadan sonraki 9,5 saat içinde propiverinin ortalama Cmax değerinin yaklaşık 70 ng/ml'ye ulaşmasını sağlar.

Ana metabolit propiverin-N-oksidin Cmax değeri, yiyeceklerle bir miktar artar (f=1,26), ancak emilim derecesi değişmez.

Propiverin-N-oksit, tüm farmakokinetik parametreler için, kabul aralığında %90 güvenlik aralığı sergilemiştir. Yiyecek alımına göre doz alımı gerekmemektedir.

INCONT SR Uzatılmış Salımlı Sert Kapsül'ün besinlerle birlikte alımıyla ilgili olarak bir doz ayarlaması gerekli değildir.

Dağılım:

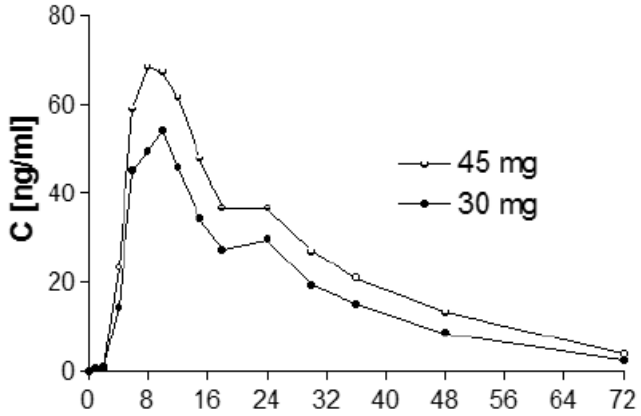
Uygulamayı takiben, dört ila beş gün sonra, kararlı duruma, tek doz uygulamasına göre daha yüksek konsatrasyonda ($C_{ortalama}$=71 ng/ml) ulaşılır.

Dağılım hacmi, intravenöz propiverin hidroklorür uygulanan 21 sağlıklı gönüllüde, 125 – 473 litre (ortalama 279 litre) olarak belirlenmiştir. Bu, propiverinin yüksek miktarlarda periferal kompartmanlara dağıldığını göstermektedir. Ana bileşen için plazma proteinlerine bağlanma % 90 -95 ve ana metabolit için yaklaşık % 60'dır.

10 sağlıklı gönüllüye Propiverin 30 mg SR Uzatılmış Salımlı Sert Kapsül ve Propiverin 45 mg SR Uzatılmış Salımlı Sert Kapsül'ün tek doz uygulanmasının ardından farmakokinetik özellikleri (geometrik ortalama,± SD, aralık)

Doz [mg]	**30**	**45**
$EAA_{0-\infty}$ [ng-h/ml]	1378 (903, 2104)	1909 (1002, 3639)
C_{maks} [ng/ml]	60,6 (41,5, 88,6)	80,0 (41,8, 152,1)
$t_{1/2}$ [h]	14,2 (10,8, 18,6)	16,3 (13,9, 19,2)
t_{maks} [h]	9,9 ± 2,4	9,9 ±2,4

10 sağlıklı gönüllüye Propiverin 30 mg SR Uzatılmış Salımlı Sert Kapsül ve Propiverin 45 mg SR Uzatılmış Salımlı Sert Kapsül'ün tek doz uygulanmasının ardından propiverin plazma konsantrasyonları

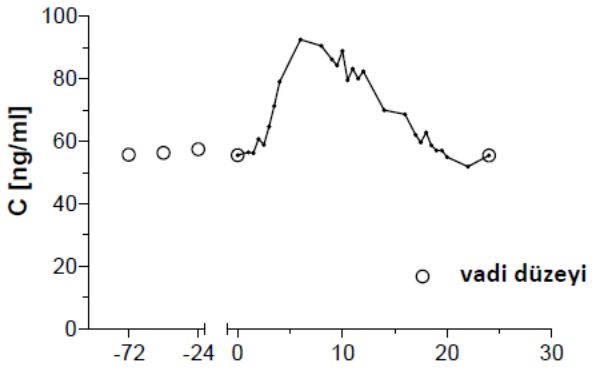


Propiverin 45 mg SR Uzatılmış Salımlı Sert Kapsül'ün 24 sağlıklı gönüllüye günde bir kez 7 gün süreyle çoklu-doz uygulamasının ardından propiverinin kararlı durum özellikleri:

	geometrik ortalama	**aralık ya da ±SD**
$EAA_{0\text{-}24h}$ [ng.h/ml] PTF [%]	1711 109,4	1079, 2713 81,2, 147,5
C_{ort} [ng/ml]	71	45,0, 113,0
C_{maks} [ng/ml]	105	71, 155
C_{min} [ng/ml] $t_{½}$[h]	29 20,4	20, 42 12,8, 32,3
t_{maks} [h]	7,3	± 2,5

PTF: vadi-tepe dalgalanması

Propiverin 45 mg SR Uzatılmış Salımlı Sert Kapsül'ün 24 sağlıklı gönüllüye günde bir kez 7 gün süreyle çoklu-doz şeklinde uygulanmasının ardından 7. gündeki propiverin plazma konsantrasyonu ve tedavi süresince en düşük seviyeleri:



Zaman (saat)

Biyotransformasyon:

Propiverin, bağırsak ve karaciğer enzimleri tarafından büyük oranda metabolize edilir. Başlıca metabolik yol, Piperidil-N'in oksidasyonunu içerir. Piperidinil-N'in oksidasyonu, CYP 3A4 ve Flavin-monooksijenaz (FMO) 1 ve 3 ile yürütülür ve bu oksidasyonun sonucunda daha az etkili olan N-oksit oluşur. N-oksitin plazma konsantrasyonu ana metabolitinkinden fazladır. İdrarda dört metabolit belirlenmiştir; bu metabolitlerden üçü farmakolojik olarak aktiftir ve terapötik etkiye katkıda bulunabilir.

İn vitro, terapötik plazma konsantrasyonlarını 10- ila 100- kat aşan konsantrasyonlarda oluşan, gözlenebilir hafif bir CYP 3A4 ve CYP 2D6 inhibisyonu olur (bakınız bölüm 4.5).

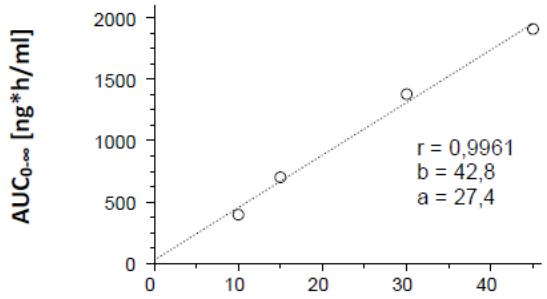
Eliminasyon:

Sağlıklı gönüllülere 30 mg ^{14}C-propiverin hidroklorürün oral uygulanımını takiben, 12 gün içinde, radyoaktivitenin %60'ı idrarla ve %21'i dışkı ile atılmıştır. Oral dozun %1'den daha azı idrarda değişmeden atılmıştır. 30 mg'lık tek doz uygulamanın ardından ortalama toplam klerens 371 ml/dakika'dır (191-870 ml/dk).

Doğrusallık ve doğrusal olmayan durum

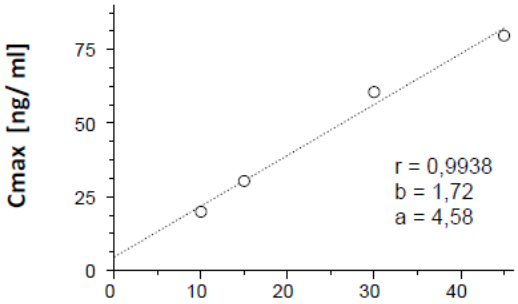
10–45 mg propiverin hidroklorürün oral uygulanımını takiben, propiverinin farmakokinetik parametreleri doza bağlı olarak doğrusaldır.

Uzatılmış salımlı propiverinin oral dozu ve sonuç $EAA_{0-\infty}$ arasındaki korelasyon:



Doz [mg]

Uzatılmış salımlı propiverinin oral dozu ve sonuç C_{maks} arasındaki korelasyon



Doz (mg)

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek yetmezliği olan hastalar

Kreatinin klerensi < 30 ml/dk olan 12 hasta üzerindeki tek doz çalışmasından elde edilen verilere göre, ciddi böbrek yetmezliği, propiverin ve başlıca metaboliti olan propiverin-N-oksidin atılımını etkilememektedir. Böbrek yetmezliği olan hastalarda, doz ayarlaması gerekmemektedir.

Karaciğer yetmezliği olan hastalar

Karaciğer yağlanmasına bağlı olarak hafif ila orta derecede karaciğer fonksiyon bozukluğu olan 12 hastanın kararlı durum farmakokinetikleri, 12 sağlıklı gönüllüden oluşan kontrol grubu ile benzer bulunmuştur. Ciddi karaciğer yetmezliği ile ilişkili veri bulunmamaktadır.

Pediyatrik hastalar

Pediyatrik popülasyonda farmakokinetik bilgi mevcut değildir.

Geriyatrik hastalar

Kararlı durumda vadi plazma konsantrasyonları karşılaştırıldığında yaşlı hastalar (60–85 yaş; yaş ortalaması 68) ve genç sağlıklı gönüllüler arasında fark görülmemiştir. Ana ilacın metabolite oranı yaşlı hastalarda değişmeden kalmıştır. Bu durum propiverinin ana metaboliti olan propiverin-N-okside metabolik dönüşümünün yaşa bağlı ya da atılımı sınırlandırıcı bir aşama olmadığını göstermektedir.

Günde 3 kez uygulanan 15 mg propiverin draje ile günde bir kez uygulanan 45 mg Uzatılmış salımlı propiverin kapsülün biyoeşdeğerliğinin GCP uyumulu bir çalışmada kanıtlanması ile aynı durum 30 mg Uzatılmış salımlı propiverin kapsül için de geçerli sayılabilir.

Glokomlu hastalar

30 mg Uzatılmış salımlı propiverin kapsül ile tedavi, açık açılı glokomlu hastalarda ve kapalı açılı glokomlu (kontrollü) hastalarda intraoküler basıncın artmasına neden olmamaktadır. Bu durum, 7 gün boyunca günde üç kez 15 mg propiverin kaplı tablet uygulandığı iki plasebo-kontrollü çalışma ile gösterilmiştir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

İki memeli türünde, uzun süreli oral doz çalışmalarında, ana tedaviyle ilişkilendirilmiş etki, karaciğerdeki değişikliklerdir (karaciğer enzimlerinin artması dahil). Bu değişiklikler, karaciğer hipertrofisi ve yağ dejenerasyonu ile karakterizedir. Yağ dejenerasyonu, tedavinin sonlandırılmasına bağlı olarak, geri dönüşümlüdür.

Sıçanlarda gerçekleştirilen toksikolojik çalışmalarda erkek ve dişi fertilitesi ile üreme davranışları üzerine herhangi bir etki görülmemiştir.

Hayvan çalışmalarında, propiverin gebe dişilere yüksek dozlarda uygulandığında, yavrularda iskelet gelişiminde gerileme gözlenmiştir. Emziren memelilerde, propiverin anne sütüne geçmektedir.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda, mutajenik etki görülmemiştir. Fareler üzerinde yapılan karsinojenite çalışmasında, yüksek doz uygulanan erkek farelerde hepatoselüler adenoma ve karsinom riskinde artış görülmüştür. Sıçanlar üzerinde yapılan karsinojenite çalışmasında, yüksek doz alan erkek sıçanlarda hepatoselüler adenoma, böbrek adenomu ve mesane papillomu görülürken, dişi sıçanlarda yüksek doz seviyelerinde endometriyal stromal polipler artmıştır. Hem sıçanlarda hem de farelerdeki tümörler türe özgü olarak değerlendirilmiştir, bu nedenle bu verinin klinik önemi bulunmamaktadır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Nötr Pellet (Cellets 500)

Sitrik Asit (Susuz)

Polivinil Pirolidon K25

Talk

Laktoz Monohidrat (sığır kaynaklı laktoz monohidrat)

Eudragit S 100

Eudragit L 100

Trietilsitrat

Magnezyum Stearat

Eudragit RS 12.5

Eudragit RL 12.5

Kapsül

No 2 Jelatin Opak Turuncu Beyaz Kapsül

a/a Kapak Kompozisyonu (mg):

Sarı Demir Oksit (E172)

Kırmızı Demir Oksit (E172)

Titanyum Dioksit (E171)

Su

Jelatin (sığır jelatini)

a/a Gövde Kompozisyonu (mg):

Titanyum Dioksit (E171)

Su

Jelatin (sığır jelatini)

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen herhangi bir geçimsizliği yoktur.

6.3. Raf ömrü

24 ay.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25 ºC altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Karton kutu içerisinde 30 kapsül içeren Al / Al Folyo blister.

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

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

7. RUHSAT SAHİBİ

SANOVEL İLAÇ SAN. VE TİC. A.Ş.
34394 Şişli – İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

2024/372

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsatlandırma tarihi: 27.09.2024

Son yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ