Fiyat ve Detaylar: https://www.ilacprospektusu.com/ilac/31/proverel-15-mg-56-film-kapli-tablet
ATC Kodu: https://www.ilacprospektusu.com/ara/ilac/atc/G04BD06

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

PROVEREL 15 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:
Propiverin hidroklorür.....15 mg (13,64 mg propiverine eşdeğer)

Yardımcı maddeler:
Laktoz monohidrat..... 63 mg
Kroskarmeloz sodyum..... 10 mg
Gün batımı sarısı (E 110) 0,1576 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet
Pembe renkli, yuvarlak, bikonveks, bir yüzü çentikli film kaplı tablet.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

PROVEREL, gerek idiyopatik detrüsör aşırı aktivitesi (aşırı aktif mesane) gerekse omurilik yaralanmalarına bağlı nörojenik detrüsör aşırı aktivitesi (detrüsör hiperrefleksi), örneğin transvers lezyon paraplejisi olan hastalarda ani idrar sıkışması ve sık idrara çıkma ve/veya idrar tutamama problemlerinin tedavisinde endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji:
Doktor tarafından başka şekilde tavsiye edilmediği takdirde tavsiye edilen günlük dozlar aşağıdaki gibidir:

Yetişkinlerde:
Günde iki defa bir standart tablet dozu (= 15 mg propiverin hidroklorür) tavsiye edilmektedir, bu doz günde üç defaya kadar çıkartılabilir. Bazı hastalar günlük 15 mg'lık bir doza da cevap verebilmektedir.
Nörojenik detrüsör aşırı aktivitesi için, günlük üç defa bir doz tablet tavsiye edilir.
Maksimum günlük doz 45 mg 'dır.

Uygulama sıklığı ve süresi:
PROVEREL günde iki veya üç kere tercihen yemeklerden önce alınmalıdır.
PROVEREL uzun süreli kullanıma uygundur.

Uygulama şekli:
PROVEREL'in yemeklerden önce alınması önerilir (Bkz. Bölüm 5.2).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:
Böbrek/Karaciğer yetmezliği: Hafif veya orta şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekmemektedir. Bu hasta gruplarının tedavisinde dikkatli olunmalıdır. Şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klerensi < 30 ml/dak.) maksimum günlük doz 30 mg'dır.
Hafif derecede karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekmemektedir. Bu hasta gruplarının tedavisinde dikkatli olunmalıdır. Orta şiddetli ve ciddi karaciğer yetmezliği olan hastalarla ilgili veri olmadığından kullanımı önerilmez.
Çok yağlı yiyecekler, propiverinin biyoyararlanımını arttırmaktadır. Bu nedenle özellikle böbrek veya karaciğer yetmezliği olan hastalar, PROVEREL'i yemeklerden önce almalıdır (Bkz. Bölüm 5.2).

Pediyatrik popülasyon:
Güvenlilik ve/veya etkinliğe ilişkin veri yetersizliği nedeniyle 18 yaşının altında olan çocuklarda PROVEREL'in kullanılması tavsiye edilmemektedir.

Geriyatrik popülasyon:
Bu yaş grubu için doz ayarlaması gerekmemektedir (Bkz. Bölüm 5.2).

4.3. Kontrendikasyonlar

PROVEREL,
- etkin maddeye ya da tablet bileşiminde yer alan yardımcı maddelerden herhangi birine aşırı duyarlılığı bilinen kişilerde,
- bağırsak obstrüksiyonu,
- üriner retansiyonun meydana gelebileceği önemli dereceli mesane çıkışı obstrüksiyonu,
- miyastenia gravis,
- intestinal atoni,
- ciddi ülseratif kolit,
- toksik megakolon,
- kontrol edilememiş kapalı açılı glokom,
- orta şiddetli ya da şiddetli karaciğer yetmezliği,
- taşiaritmide, kontrendikedir

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

İlaç aşağıdaki rahatsızlıktan şikayetçi hastalarda dikkatli bir şekilde kullanılmalıdır:
- Otonomik nöropati
- Böbrek yetmezliği
- Karaciğer yetmezliği

Aşağıdaki hastalıkların semptomları, ilaç alımını takiben şiddetlenebilir:
- Ciddi konjestif kalp yetmezliği (NYHA Evre IV)
- Prostat hipertrofisi
- Reflü özofajit ile beraber seyreden hiatus hernisi
- Kardiyak aritmi

- Taşikardi

Diğer antikolinerjikler gibi, propiverin, midriyazis'e neden olur. Bundan dolayı, propiverinin, ön kamaradaki açının darlaşabileceği yetişkinlerdeki akut kapalı açılı glokom başlatma riski artabilmektedir.

Bu sınıfa ait ilaçların, akut kapalı açılı glokoma neden olduğu ya da başlattığı rapor edilmiştir.
Tedaviden önce böbrek hastalıkları ve konjestif kalp yetmezliğine hatta organik mesane hastalıklarından (ör: idrar yolları enfeksiyonları, malignite) kaynaklanan pollaküri ve noktüri ekarte edilmelidir.

PROVEREL, laktoz içerir. Bu nedenle, nadir kalıtımsal galaktoz intoleransı, Lapp laktoz yetmezliği ya da glikoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

PROVEREL, gün batımı sarısı (E 110) içerdiğinden alerjik reaksiyonlara sebep olabilir.

Bu tıbbi ürün her bir tablette 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder; yani esasında "sodyum içermez".

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Trisiklik antidepresanlar (örn.: imipramin), trankilizanlar (örn.: benzodiazepinler), antikolinerjikler, amantadin, nöroleptikler (örn.: fenotiyazinler) ve beta-adrenoseptör agonistler (beta-sempatomimetikler) ile birlikte kullanımına bağlı olarak propiverinin etkisi artar. Kolinerjik ilaçlarla birlikte kullanımına bağlı olarak propiverinin etkisi azalır. İzoniyazid ile tedavi edilen hastalarda kan basıncını düşürür. Metoklopramid gibi prokinetiklerin etkisi azalabilir.
Sitokrom P450 3A4 (CYP 3A4) tarafından metabolize edilen diğer ilaçlar ile farmakokinetik etkileşimler olasıdır. Ancak, klasik enzim inhibitörleri ile (ör: ketokonazol ya da greyfurt suyu) karşılaştırıldığında propiverinin etkileri az olduğundan bu tip ilaçların konsantrasyonlarda belirgin bir artış beklenmemektedir. Propiverin, zayıf bir sitokrom P450 3A4 inhibitörü olarak düşünülebilir.
Eş zamanlı olarak, azol antifungalleri (ör: ketokonazol, itrakonazol) ya da makrolid antibiyotikler (örn.: eritromisin, klaritromisin) gibi güçlü CYP 3A4 inhibitörlerini alan hastalar üzerinde farmakokinetik çalışmalar yapılmamıştır.
Metimazol gibi potent FMO inhibitör özellikteki ilaçlarla eş zamanlı olarak potent CYP 3A4/5 inhibitörlerini kullanan hastalarda tedavi başlangıç dozu 15 mg/gün olmalıdır. Doz, daha yüksek bir doza titre edilebilir. Ancak hasta dikkatli şekilde gözlemlenmelidir. (Bkz. Bölüm 4.2 ve Bölüm 5.2)

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Pediyatrik popülasyon:
Pediyatrik popülasyonda özel bir etkileşim bulunmamaktadır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye
Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)
Propiverinin oral kontraseptiflerle bilinen herhangi bir etkileşimi yoktur.

Gebelik dönemi
Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda oral yolla yüksek dozda hamilelere verildiğinde fetus iskelet gelişiminde gecikme meydana gelmiştir.
Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik /ve-veya/ embriyonal/fetal gelişim /ve-veya/ doğum /ve-veya/ doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir (Bkz. Bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.
PROVEREL, gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi
Propiverinin anne sütüne geçtiği bilinmektedir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar propiverinin anne sütü ile atıldığını göstermektedir.
PROVEREL, emzirme döneminde kullanılmamalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite
Sıçanlarla yapılan toksikolojik çalışmalarda erkek ve dişi fertilitede ve üreme davranışında olumsuz etki gözlenmemiştir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Propiverin hidroklorür, uyuşukluğa ve bulanık görüşe neden olabilir. Bu durum, hastanın bir motorlu taşıt ya da başka bir makine kullanmak gibi zihinsel uyanıklık gerektiren aktiviteleri yapma kabiliyetini ya da bu ilacı kullanırken tehlikeli olabilecek iş yapma kabiliyetini azaltabilir. Sedatif ilaçlar propiverin hidroklorür ile uyuşukluğu arttırabilir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Propiverin ile ilintili olası istenmeyen etkiler 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)

Psikiyatrik hastalıkları
Çok seyrek: Konfüzyon, huzursuzluk
Bilinmiyor: Halüsinasyon

Sinir sistemi hastalıkları
Yaygın olmayan: Sersemlik, titreme

Göz hastalıkları
Yaygın: anormal akomodasyon, akomodasyon güçlükleri, görüş anormallikleri

Kardiyak hastalıkları
Çok seyrek: Palpitasyon

Vasküler hastalıkları
Yaygın olmayan: Flushing, uyuşuklukla beraber seyreden düşük tansiyon

Gastrointestinal hastalıkları
Çok yaygın: Ağız kuruluğu
Yaygın: Karın ağrısı, konstipasyon, dispepsi
Yaygın olmayan: Bulantı/kusma

Deri ve deri altı doku hastalıkları
Seyrek: İdiyosenkraziye (propiverin hidroklorür) ya da hipersensitiviteye (yardımcı maddeler) bağlı döküntü (yardımcı maddeler örn: renklendirici)

Böbrek ve idrar hastalıkları
Yaygın olmayan: Üriner retansiyon

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları
Yaygın: Baş ağrısı, yorgunluk

Duyu organları ile ilgili diğer bozukluklar
Seyrek: Tat alma bozukluğu

- Tüm istenmeyen etkiler geçicidir ve dozun azaltılması ile ya da terapinin sonlandırılmasından maksimum 1-4 gün sonra yok olur.
- Uzun dönem terapi sırasında, karaciğer enzimlerinde nadiren geri dönüşür değişikliklerin oluşabileceğinden ötürü karaciğer enzimleri izlenmelidir.
- İntraoküler basıncın izlenmesi, glokom geliştirme riski taşıyan hastalarda tavsiye edilmektedir.
- Üriner sistem enfeksiyonu durumlarında, rezidüel idrar hacmine özel olarak dikkat edilmelidir.

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Muskarinik reseptör antagonisti propiverin hidroklorür ile aşırı doz merkezi potansiyel olarak, uykusuzluk, sersemlik, vertigo, konuşma ve görme bozuklukları ve kas zayıflığı gibi antikolinerjik etkilerle sonuçlanabilir. Bunun yanı sıra, ciddi mukoza kuruması, taşikardi ve üriner retansiyon görülebilir.

Tedavi semptomatik ve destekleyici olmalıdır. Doz aşımı tedavisi için hasta kusturulmalı ya da yağlı tüp kullanılarak gastrik lavaj başlatılmalıdır. Gastrik lavaj uygulanan hastalarda mukoza kuruluğuna dikkat edilmelidir. Bunu takiben hastaya, atropin doz aşımı tedavisinde olduğu gibi yavaş intravenöz enjeksiyon yoluyla, 1.0 -2.0 mg (örn: fizostigmin) içeren semptomatik ve destekleyici tedavi uygulanmalıdır. Destekleyici tedavi gerektiğinde 5 mg'a kadar tekrarlanabilir. 450 mg propiverin hidroklorür almış 14 yaşında bir kız çocuğunda konfabülasyon gelişmiştir ve hasta tamamıyla iyileşmiştir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Üriner Antispazmodikler
ATC Kodu: G04BD06

Etki mekanizması
Kalsiyumun içeri alımının inhibisyonu ve muskülotropik spazmolizise neden olan mesane düz kas hücreleri arası kalsiyumun düzenlenmesi ve antikolinerjik etkiye bağlı olarak pelvik sinirin efferent bağlantısının inhibisyonudur.

Farmakodinamik etkiler
Hayvan modellerinde propiverin hidroklorür doza bağlı olarak mesane iç basıncında azalmaya ve mesane kapasitesinde artışa neden olmuştur.
Etkisi propiverinin farmakolojik özelliklerinin tamamına ve insan ve hayvandan izole edilmiş detrüsor kas liflerinde görülen aktif üriner metabolitlerine bağlanmıştır.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler
Propiverin HCl gastrointestinal sistem tarafından hemen hemen tamamı absorbe edilir. Büyük oranda ilk geçiş metabolizmasına uğrar. Mesane düz kas hücreleri üzerindeki etkileri ana bileşene ve aynı zamanda idrara hızla atılan üç aktif metabolitine bağlıdır.

Emilim: Oral alımını takiben propiverin, 2.3 saatten sonra ulaşılan maksimum plazma konsantrasyonları ile birlikte gastrointestinal sistem tarafından hızla absorbe edilir.
Propiverin 15 mg film kaplı tabletin ortalama mutlak biyoyararlanımı %40.5'tir (EAA 0-∞ (p.o) /EAA0-∞ (i.v) için aritmetik ortalama değer).
Yiyecek alımı propiverinin biyoyararlanımını arttırır (ortalama artış 1.3 kat), ancak propiverinin ya da onun ana metaboliti olan propiverin-N-oksitin maksimum plazma konsantrasyonlarını önemli ölçüde etkilemez. Biyoyararlanımdaki bu farklılık klinik olarak anlamlı değildir fakat böbrek ve karaciğer yetmezliği olan hastalarda gıda alımı ile ilişkili olarak doz ayarlaması yapmak gerekebilir. Bu nedenle ilacın yemeklerden önce alınımı önerilmektedir.

Dağılım: Günde üç defa propiverin 15 mg film kaplı tablet alımından sonra, tek bir doz uygulamasına nazaran daha yüksek bir konsantrasyonda 4 ile 5 gün içerisinde kararlı duruma ulaşılır (Cortalama=61 ng/ml). 21 sağlıklı gönüllüde intravenöz propiverin hidroklorür uygulaması sonrasında dağılım hacmi 125-473 litre (ortalama 279 litre) olarak tahmin edilmiştir. Bu da propiverin hidroklorürün büyük bir kısmının periferal komponantlere ulaştığını göstermektedir. Plazma proteinlerine bağlanma, ana bileşen için % 90-95 ve ana metabolit için yaklaşık % 60'tır.

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 tanımlanmıştır: bunlardan ikisi farmakolojik olarak aktiftir ve propiverin 15 mg film kaplı tablet terapötik etkinliğine katkıda bulunabilmektedir.
Terapötik plazma konsantrasyonlarının 10 ila 100 katı üzerine çıkıldığında in vitro olarak CYP 3A4 ve CYP 2D6 enzimlerinin hafif inhibisyonu tespit edilmiştir (Bkz. Bölüm 4.5).

Eliminasyon: Sağlıklı gönüllülerde, karbon 14'le işaretlenen propiverin hidroklorür, oral yoldan bir doz olarak alındıktan sonra ilacın yaklaşık %60'si idrarla ve yaklaşık %21'i de ilacın kullanılmasından sonraki 12 gün içinde dışkı ile vücuttan atılır Bir oral dozun % 1'den daha az

bir kısmı idrarla değişime uğramadan atılmaktadır. Tek bir 30 mg doz alımından sonra ortalama toplam klerens 371 ml/dk'dır (191–870 ml/dk). Toplam 37 sağlıklı gönüllü üzerinde yapılan üç çalışmanın sonucunda tespit edilen ortalama yarılanma ömürleri 14.1, 20.1 ve 22.1 saattir.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum: Oral yolla 10-30 mg propiverin hidroklorür uygulanmasını takiben propiverin ve propiverin-N-oksitin farmakokinetik parametreleri doza bağlı olarak doğrusaldır. Tek doz uygulama ile karşılaştırıldığında kararlı durum sırasındaki farmakokinetiğinde değişiklik olmamıştır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek yetmezliği:

Ciddi böbrek yetmezliği, propiverin dispozisyonunu belirgin şekilde değiştirmez ve kreatinin klerensi <30 ml/dak. olan 12 hasta üzerinde yapılan tek doz çalışmadan çıkarılan sonuca göre ana metaboliti olan propiverin N-oksit'tir. Toplam günlük doz 30 mg'ı geçmediği sürece (örn.: günde 2 kere propiverin 15 mg film kaplı tablet) doz ayarlaması önerilmez. Yüksek doz uygulamasının yapılması gerektiği durumlarda, antikolinerjik etkilerin tolere edilebilirlik belirtisi olduğu göz önünde bulundurularak dozun dikkatli şekilde titrasyonu önerilir.

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yağlanmasına bağlı olarak hafif veya orta derecede karaciğer yetmezliği olan 12 hastanın kararlı durum farmakokinetikleri 12 sağlıklı kontrol ile karşılaştırıldığında benzer bulunmuştur. Ciddi renal yetmezlik ile ilgili veri mevcut değildir.

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.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

İki memeli türünde yapılan uzun süreli oral doz çalışmalarında ana tedavi ile ilişkili etki olarak karaciğerdeki değişimler (karaciğer enzimlerinde artış gibi) tespit edilmiştir. Karaciğerdeki değişimler, karaciğer hipertrofisi ve yağ dejenerasyonu olarak tanımlanmıştır.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda oral yolla yüksek dozda hamilelere verildiğinde fetus iskelet gelişiminde gecikme meydana gelmiştir. Laktasyon dönemindeki memelilerde propiverin hidroklorürün süte geçtiği tespit edilmiştir.

Mutajenite ile ilgili herhangi bir kanıt yoktur. Erkek farelerde yapılan yüksek doz karsinojenite çalışmalarında hepatoselüler adenom ve karsinom insidansında artış meydana gelmiştir. Sıçan çalışmalarındaki yüksek dozlarda dişi hayvanlarda endometriyal stromal poliplerde artış meydana gelirken erkek farelerde hepatoselüler adenom, böbrek adenomu ve idrar kesesi papillomu meydana gelmiştir. Hem sıçan hem de fare tümörlerinin türe spesifik olduğu düşünüldüğü için klinik ilişkili olmadığına karar verilmiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Laktoz monohidrat
Mikrokristalin selüloz
Kroskarmeloz sodyum
Prejelatinize nişasta
Kolloidal silikon dioksit
Magnezyum stearat
Hidroksipropil metil selüloz
Titanyum dioksit
Makrogol
Eritrosin Aluminyum Lak
Gün batımı sarısı (E 110)

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen herhangi bir geçimsizliği yoktur.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında, ışıktan ve nemden koruyarak saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Karton kutuda, 56 tabletlik PVC/Alu blister ambalajlarda, kullanma talimatı ile birlikte sunulmaktadır.

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

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

7. RUHSAT SAHİBİ

BİLİM İLAÇ SAN. ve TİC. A.Ş.
Kaptanpaşa Mahallesi
Zincirlikuyu Cad. No:184
34440 Beyoğlu-İSTANBUL

8. RUHSAT NUMARASI

2014/44

9. RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 08.02.2014
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ