

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

MİCTONORM® 5 mg kaplı tablet

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

Propiverin hidroklorür.....5 mg (4,55 mg propiverine eşdeğer)

#### Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat (sığır sütünden elde edilmiştir)	33,562 mg
Glukoz monohidrat	0,31 mg
Sukroz	24,49 mg

Yardımcı maddeler için Bölüm 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Kaplı tablet

Beyaz renkte, bikonveks, kaplı tabletler

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

MİCTONORM, aşırı aktif mesane veya transvers lezyon paraplejisi gibi omurilik yaralanmalarına bağlı nörojenik detrüsr aşırı aktivitesi (detrüsr hiperrefleksi) olan hastalarda, ani idrar sıkışması ve sık idrara çıkma ve/veya idrar tutamama problemlerinin semptomatik tedavisinde endikedir.

#### 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

MİCTONORM 5 mg kaplı tablet vücut ağırlığı 35 kg'ın altındaki yetişkin, ergen ve çocukların kullanımı için geliştirilmiştir. Vücut ağırlığı 35 kg'ın üzerinde olan yetişkinler için MİCTONORM 15 mg kaplı tablet, MİCTONORM SR 30 mg Sürekli Salımlı Kapsül veya MİCTONORM SR 45 mg Sürekli Salımlı Kapsül önerilmektedir. Lütfen ilgili ürünlere ait KÜB bilgilerini inceleyiniz.

#### Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi

##### Yetişkinlerde:

Standart doz olarak; günde iki defa 15 mg propiverin hidroklorür alınması tavsiye edilmektedir. Bu doz günde üç defaya kadar çıkartılabilir. Bazı hastalar günde 15 mg (3 x 5 mg) gibi düşük bir doza da cevap verebilmektedir.

Nörojenik detrüsr aşırı aktivitesi için, günde üç defa 15 mg propiverin hidroklorür alınması

Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanunu uyarınca elektronik olarak imzalanmıştır. Doküman <https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys> adresinden kontrol edilebilir. Güvenli Elektronik İmza kullanılmıştır. Dokümanın ÜG-Ruhsatı kodu : 1Z1AxSHY3ak1UM0FyZmxXQ3NRYnUy

### Çocuklarda:

Günde ortalama 0,8 mg/kg vücut ağırlığındaki doz, 2 ya da 3'e bölünmüş olarak uygulanır.

Vücut ağırlığı 35 kg'ın üzerinde olan çocuklarda maksimum doz, yetişkinlerde kullanılan standart kullanım dozu olan günde 2 defa 15 mg'dır (2 x 3 MİCTONORM 5 mg).

5 yaşından küçük çocuklarda gelişme süreci henüz tamamlanmadığından, MİCTONORM ile aşırı aktif mesane tedavisine başlanmamalıdır.

Omurilik yaralanmalarına bağlı nörojenik detrusör aşırı aktivitesinin tedavisi ise, 5 yaşından küçük çocuklara da uygulanabilir.

Çocukların tedavisi, sadece genel bir terapötik yaklaşım çerçevesinde uygulanmalıdır (örneğin idiyopatik mesane aşırı aktivitesi durumunda "üroterapi" denilen).

Etkin maddeyi az miktarda içermesinden dolayı MİCTONORM 5 mg genellikle çocuklarda ve düşük vücut ağırlığı olan yetişkinlerde kullanılmaktadır.

Önerilen dozlar vücut ağırlıkları temel alınarak, aşağıda yer alan tabloya göre belirlenebilir.

Vücut ağırlığı (kg)	MİCTONORM 5 mg kaplı tablet günlük doz
12-16	1-0-1
17-22	1-1-1
23-28	2- 0-2
29-34	2-1-2
≥35	2 – 2 – 2 veya 3 – 0– 3

### **Uygulama şekli:**

MİCTONORM oral kullanım içindir. Yemeklerden önce bir bardak su ile birlikte alınmalıdır.

Çok yağlı yiyecekler, propiverinin biyoyararlanımını arttırmaktadır. Bu nedenle özellikle böbrek veya karaciğer yetmezliği olan hastalar, MİCTONORM'u yemeklerden önce almalıdır (Bkz. Bölüm 5.2).

### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**

#### **Böbrek yetmezliği:**

Hafif ve orta derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda, doz ayarlaması gerekmemektedir ancak dikkatli bir şekilde tedavi edilmelidir. Ağır böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klerensi <30 mL/dakika) önerilen maksimum günlük doz 30 mg'dır.

#### **Karaciğer yetmezliği:**

Hafif karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekmemektedir; ancak tedavi dikkatle sürdürülmelidir. Orta veya ağır karaciğer yetmezliği olan hastalarda ise, bu tip hasta

grubunda propiverin uygulanmasının incelendiği herhangi bir çalışma gerçekleştirilmediğinden MICTONORM kullanımı önerilmemektedir.

### **Pediyatrik popülasyon:**

Propiverin hidroklorürün 1 yaşın altındaki çocuklarda güvenlilik ve etkililiği üzerine yeterli veri olmadığından, bu yaş grubunda kullanımı önerilmemektedir. 1 yaşın üzerindeki çocuklarda kullanımı için pozoloji /uygulama sıklığı ve süresi bölümüne bakınız.

### **Geriyatrik popülasyon:**

Bu yaş grubunda doz ayarlaması gerekmemektedir. Doz yetişkinlerde olduğu gibidir (Bkz. Bölüm 5.2).

### **4.3. Kontrendikasyonlar**

MICTONORM aşağıdaki durumlarda kontrendikedir:

- Propiverin veya ilaç bileşiminde yer alan yardımcı maddelerden herhangi birine karşı duyarlı olduğu bilinen kişilerde
- Bağırsak obstrüksiyonu,
- Üriner retansiyonun meydana gelebileceği önemli dereceli mesane çıkışı obstrüksiyonu
- Miyastenia gravis
- İntestinal atoni
- Ciddi ülseratif kolit
- Toksik megakolon
- Kontrol edilememiş kapalı açılı glokom
- Orta veya şiddetli karaciğer yetmezliği
- Taşırtimi

### **4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**

Propiverin aşağıdaki rahatsızlıktan şikayetçi hastalarda dikkatli bir şekilde kullanılmalıdır:

- Otonomik nöropati,
- Böbrek yetmezliği (Bkz. Bölüm 4.2)
- Karaciğer yetmezliği (Bkz. Bölüm 4.2)

Propiverin uygulamasını takiben aşağıda yer alan hastalıkların semptomları ağırlaşabilir;

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

Diğer antikolinergik 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. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktaz yetmezliği ya da glikoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

Bu tıbbi ürün sukroz içerir. Nadir kalıtsal früktoz intoleransı, glukoz-galaktoz malabsorpsiyon veya sukraz-izomaltaz yetmezliği problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

Bu tıbbi ürün glukoz monohidrat içerir. Nadir glukoz-galaktoz malabsorpsiyon hastalığı olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

#### **4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri**

Trisiklik antidepresanlar (örn: imipramin), trankilizanlar (örn: benzodiazepinler), antikolinergikler (sistemik uygulandığında), amantadin, nöroleptikler (örn: fenotiyazinler) ve beta-adrenoseptör agonistler (beta-sempatomimetikler) ile birlikte kullanıldığında, propiverinin etkisi artar.

Kolinergik ilaçlarla birlikte kullanıldığında, propiverinin etkisi azalır. İzoniazid ile tedavi edilen hastalara propiverin uygulandığında, kan basıncında azalma görülür. Propiverin, metoklopramid gibi prokinetiklerin etkisini azaltabilir.

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 CYP 3A4 inhibitörü olarak düşünülebilir.

Eş zamanlı olarak, azol antifungaller (ör: ketokonazol, itrakonazol) ya da makrolid antibiyotikler (örn.: eritromisin, klaritromisin) gibi güçlü CYP 3A4 inhibitörlerini alan hastalar üzerinde farmakokinetik çalışmalar yapılmamıştır.

#### **Metimazole 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 önerilen en düşük dozda başlamalıdır. Doz daha sonra yükseltilebilir. Ancak dikkatli kullanılmalıdır ve doktorlar hastaları yan etkiler açısından dikkatlice izlemelidir (Bkz. Bölüm 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**

MİCTONORM'un gebe kadınlarda kullanımına ilişkin veri mevcut değildir. Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (Bkz. Bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir. Propiverin kullanımı hamilelik süresince önerilmemektedir.

### **Laktasyon dönemi**

Propiverinin veya metabolitlerinin insan sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Hayvan çalışmalarından elde edilen mevcut farmakodinamik/toksikolojik veriler propiverin veya metabolitlerinin süte geçtiğini göstermiştir (Bkz. Bölüm 5.3). Yeni doğanda veya infansta 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 (Bkz. Bölüm 5.3).

## **4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler**

Araç ve makine kullanımı kabiliyeti üzerine herhangi bir çalışma yapılmamıştır.

Propiverin, uyuşukluğa ve bulanık görüşe neden olabilir. Bu durum 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 ( $\geq 1/10$ ), 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)

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



Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir ([www.titck.gov.tr](http://www.titck.gov.tr); e-posta: [tufam@titck.gov.tr](mailto: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 antikolinergik 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 göz önünde 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 antikolinergik 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**

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

ATC Kodu: G04BD06

##### Etki Mekanizması

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

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

### Farmakodinamik etkiler

Hayvan modellerinde propiverin hidroklorür, intravezikal basınçta doza bağlı azalmaya 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.

### Pediyatrik popülasyon

Randomize, plasebo kontrollü, çift kör bir faz-III çalışmasında, çocuklarda propiverin kullanılması ile anlamlı etkililik (inkontinans ataklarında azalma ve işeme sıklığı, boş hacimde artış) gösterilmiştir.

## **5.2. Farmakokinetik özellikler**

### **Genel özellikler:**

#### Etkin maddenin genel özellikleri

Propiverin'in 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 metabolite bağlıdır.

#### Emilim:

15 mg propiverin hidroklorürün oral alımını takiben propiverin, 2,3 saatten sonra ulaşılan maksimum plazma konsantrasyonları ile birlikte gastrointestinal sistem tarafından hızla absorbe edilir. Propiverin hidroklorür 15 mg'ın ortalama mutlak biyoyararlanımı %40,5'tir ( $EAA_{0-\infty} (p.o) / EAA_{0-\infty} (i.v)$  için aritmetik ortalama değer).

Yiyecek alımı propiverinin biyoyararlanımını artırır (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 düzenli olarak yemeklerden önce alınması önerilmektedir.

#### Dağılım:

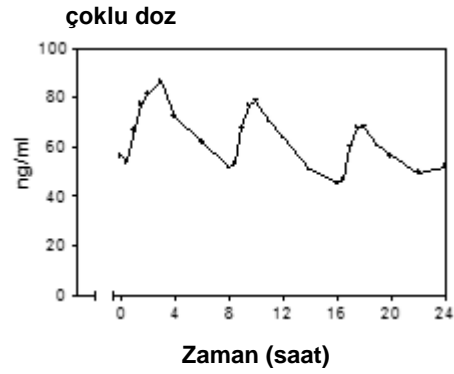
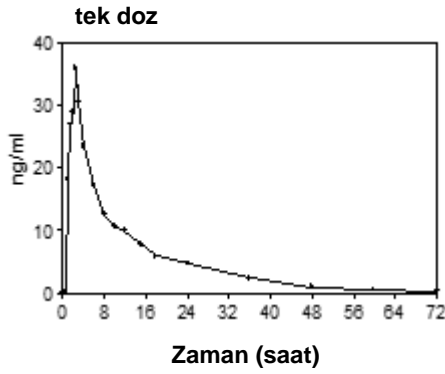
Günde üç defa 15 mg propiverin hidroklorür alımından sonra, tek bir doz uygulamasına nazaran daha yüksek bir konsantrasyonda 4 ile 5 gün içerisinde kararlı duruma ulaşılır ( $C_{ortalama}=61 \text{ ng/mL}$ ).

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 periferel kompartmanlara ulaştığını göstermektedir. Plazma proteinlerine bağlanma, ana bileşen için %90-95 ve ana metabolit için yaklaşık %60'tır.

*16 sağlıklı gönüllüye 15 mg propiverin hidroklorür'ün tek doz ve tekrarlayan dozlarla*

Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanunu hüsnarına elektronik olarak imzalanmıştır. Dokümanın https://www.turkiye.gov.tr/saglik-utek-efya adresinden kontrol edilebilir. Güvenli elektronik imza aslı ile aynıdır. Dokümanın do rülama kodu : 1Z1AxSHY3ak1UM0FyZmxXQ3NRyNUy





16 sağlıklı gönüllüye 15 mg propiverin hidroklorür'ün çoklu-doza uygulanması (6 gün süreyle günde 3 defa) sonrasında, propiverin kararlı durum karakteristikleri:

Doz aralığı (saat)	EAA <sub>0-τ</sub>		PTF		Cortalama	
	[ng.h/mL]	CV [%]	[%]	CV [%]	[ng/mL]	CV [%]
0 -8	515	35	57	16	64	36
8 -16	460	33	70	25	57	33
16 -24	421	36	52	39	52	36

CV: varyasyon katsayısı  
PTF: vadi-tepe dalgalanması

#### 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-içeren monoksijenaz (FMO) 1 ve 3 ile yürütülür ve bu oksidasyonun sonucunda daha az etkili olan N-oksidit oluşur. N-oksiditin plazma konsantrasyonu ana metabolitinkinden fazladır. İdrarda dört metabolit tanımlanmıştır: bunlardan üçü farmakolojik olarak aktiftir ve MİCTONORM terapötik etkinliğine katkıda bulunabilmektedir.

Terapötik plazma konsantrasyonlarının 10 ila 100 katı üzerine çıktığında in vitro olarak CYP 3A4 ve CYP 2D6 enzimlerinin hafif inhibisyonu tespit edilmiştir (Bkz. Bölüm 4.5).

#### Eliminasyon:

Sağlıklı gönüllülerde, karbon 14'le işaretlenen 30 mg 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 sırasıyla 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:

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-oksitin dispozisyonunu önemli ölçüde etkilememektedir. Toplam günlük doz 30 mg'ı geçmediği sürece herhangi bir doz ayarlaması önerilmez. Yüksek doz uygulamasının yapılması gerektiği durumlarda, antikolinergik etkilerin tolere edilebilirlik belirtisi olduğu göz önünde bulundurularak dozun dikkatli şekilde titrasyonu önerilir.

#### Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yağlanmasıyla ilgili 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 yetmezliğine ilişkin veri bulunmamaktadır.

#### Pediyatrik hastalar:

Çocuklarda yapılan bir doz artışı çalışması, günde ortalama 0,8 mg / kg vücut ağırlığı için etkinlik ve tolerabilite arasında dengeli bir ilişki olduğunu göstermiştir. Önerilen doz aralığına kadar, farmakokinetik özellikler (örn., AUC<sub>0-8</sub>, C<sub>max</sub>, C<sub>av</sub>) doza orantılıdır. Günde 2 defa 0,4 mg / kg vücut ağırlığı dozun uygulanmasından sonra, 5-10 yaş arası çocuklarda serum seviyeleri, yetişkinlerde günde iki kez 15 mg propiverin hidroklorürün terapötik dozunun uygulanmasıyla yaklaşık olarak aynı değerlere ulaşmaktadır.

#### Geriatrik hastalar:

Kararlı durumda (propiverin hidroklorür 15 mg günde 3 defa, 28 gün boyunca) 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.

#### Glokomlu hastalar:

7 gün süreyle günde 3 defa uygulanan propiverin hidroklorür 15 mg ile tedavi, açık açılı glokomlu hastalarda ve tedavi altındaki (kontrollü) kapalı açılı glokomlu hastalarda intraoküler basıncın artmasına neden olmamaktadır. Bu durum yapılan iki plasebo-kontrollü çalışma ile gösterilmiştir.

### **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.

**Yağ dejenerasyonu tedavinin kesilmesi ile geri dönüşlü olmuştur.**

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

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

Mutajenite ile ilgili herhangi bir kanıt yoktur. Erkek farelerde yapılan yüksek doz karsinojenite çalışmalarında hepatoselüler adenom ve karsinom insidansında artış meydana gelmiştir. 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 sıçan hem de fare tümörlerinin türe spesifik olduğu düşünüldüğü için klinik ile ilişkili olmadığına karar verilmiştir.

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

### **6.1. Yardımcı maddelerin listesi**

Laktoz monohidrat (sığır sütünden elde edilmiştir)

Selüloz tozu

Magnezyum stearat

Kalsiyum karbonat

Sukroz

Glukoz monohidrat

Akasya zımkı

Makrogol 6000

Titanyum dioksit (E171)

Koloidal susuz silika

Talk

Ağır kaolin

### **6.2. Geçimsizlikler**

Bilinen herhangi bir geçimsizliği yoktur.

### **6.3. Raf ömrü**

60 ay

### **6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler**

25°C altındaki oda sıcaklığında saklayınız. Orijinal ambalajında saklayınız.

### **6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği**

MİCTONORM 5 mg kaplı tablet, 98 kaplı tablet içeren PVC/ PVDC/ Al blisterlerde.

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

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Ürünlerin Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıkları Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

**7. RUHSAT SAHİBİ**

Recordati İlaç San. ve Tic. A.Ş.

Ç.O.S.B. Karaağaç Mah. Atatürk Cad. No:36

Kapaklı/Tekirdağ

Tel: 0282 999 16 00

**8. RUHSAT NUMARASI(LARI)**

2019/177

**9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsatlandırma tarihi: 27.03.2019

Ruhsat yenileme tarihi:

**10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**