

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

GALARA 300 mg kapsül

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde: Pregabalin 300 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Oral kullanım için kapsül.

Beyaz beyazımsı toz içeren beyaz opak gövde, kiremit kırmızı opak kapaklı kapsül.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

Nöropatik ağrı

GALARA (pregabalin) periferik nöropatik ağrıda endikedir.

Epilepsi

GALARA (pregabalin) sekonder jeneralize konvülsiyonların eşlik ettiği ya da etmediği parsiyel konvülsiyonlu yetişkin hastalarda ek tedavi olarak endikedir.

Yaygın anksiyete bozukluğu

GALARA (pregabalin) yaygın anksiyete bozukluğunda endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji:

Günlük doz aralığı 150–600 mg aç ya da tok karnına alınabilir.

Uygulama sıklığı ve süresi:

Nöropatik ağrı

GALARA (pregabalin) tedavisinin önerilen başlangıç dozu, aç ya da tok karnına günde iki kez 75

mg'dır (150 mg/gün).

Her bir hastanın yanıtına ve tolere edilebilirliğine göre doz, 3 ila 7 günlük bir aralıktan sonra günde iki kez 150 mg'a ve gerekirse, ek bir haftadan sonra günde iki kez 300 mg'lık maksimum doza çıkartılabilir.

Epilepsi

GALARA (pregabalin) tedavisinin önerilen başlangıç dozu, aç ya da tok karnına günde iki kez 75 mg'dır (150 mg/gün). Her bir hastanın yanıtına ve tolere edilebilirliğine göre doz, 1 haftadan sonra günde iki kez 150 mg'a ve gerekirse, ek bir haftadan sonra günde iki kez 300 mg'lık maksimum doza çıkartılabilir.

Yaygın anksiyete bozukluğu

Doz aralığı ikiye bölünmüş dozlar halinde, günlük 150 – 600 mg'dır. Tedaviye devam edilmesinin gerekliliği düzenli olarak tekrar değerlendirilmelidir.

GALARA (pregabalin) tedavisi günlük 150 mg dozunda başlatılabilir. Hastaların tedaviye bireysel yanıtına ve tolere edebilirliklerine göre 1 hafta sonra doz günlük 300 mg'a çıkartılabilir. Bu haftayı takip eden, ilave 1 hafta sonrasında günlük doz 450 mg'a artırılabilir ve ek 1 haftadan sonra 600 mg'lık maksimum günlük doza ulaşılabilir.

Uygulama şekli:

Ağızdan alınır.

Pregabalin tedavisine son verilmesi:

Nöropatik ağrı, epilepsi veya yaygın anksiyete bozukluğu için uygulanan pregabalin tedavisinin sona erdirilmesi gerekirse, en az bir haftaya yayılarak, kademeli şekilde sonlandırılması tavsiye edilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Pregabalin sistemik dolaşımdan başlıca renal yolla değişmemiş ilaç şeklinde atılır. Pregabalin

klerensi kreatinin klerensi ile doğru orantılı olduğundan (bkz. Farmakokinetik Özellikleri), renal fonksiyonları yetersiz hastalarda doz, Tablo 1’de gösterildiği şekilde, aşağıdaki formül kullanılarak kreatinin klerensine (CL_{cr}) (bkz. Bölüm 5.2 Farmakokinetik Özellikler, Hastalardaki karakteristik özellikler, Böbrek yetmezliği) göre bireyselleştirilmelidir.

$$CL_{cr}(ml/dak) = \left(\frac{1.23 [140 - \text{yaş (yıl)}] \times \text{ağırlık (kg)}}{\text{serum kreatinin } (\mu\text{mol/L})} \right) \times 0.85 \text{ kadın hastalar için}$$

Pregabalin hemodiyaliz yoluyla etkin şekilde plazmadan uzaklaştırılır (4 saat içinde ilacın %50’si). Hemodiyaliz gören hastalarda, pregabalinin günlük dozu renal fonksiyonlara göre ayarlanmalıdır. Günlük doza ek olarak, her bir 4 saatlik hemodiyaliz tedavisinin hemen sonrasında ek bir doz verilmelidir (bkz. Tablo 1).

Tablo 1. Renal Fonksiyonlara Bağlı Olarak Pregabalin Dozunun Ayarlanması

Kreatinin Klirensi (CL _{cr}) (ml/dak)	Toplam Pregabalin Günlük Dozu *		Doz Rejimi
	Başlangıç Dozu	Maksimum Doz (mg/gün)	
□ 60	150	600	BID veya TID
□ 30 - <60	75	300	BID veya TID
□ 15 - <30	25 – 50	150	QD veya BID
< 15	25	75	QD
Hemodiyaliz sonrası ek doz (mg)			
	25	100	Tek doz ⁺

TID = Günde üç doz

BID = Günde iki doz

QD = Günde tek doz

* Toplam günlük doz (mg /gün) mg/doz sağlayacak şekilde doz rejimiyle belirtildiği gibi bölünmelidir

+ Ek doz, tek bir ilave dozdur

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda herhangi bir doz ayarlamasına gerek yoktur (bkz. Bölüm 5.2 Farmakokinetik Özellikler, Hastalardaki Karakteristik Özellikler, Karaciğer yetmezliği).

Pediyatrik popülasyon:

GALARA'nın 12 yaş altı pediyatrik hastalarda ve adolesanlarda (12-17 yaş arası) güvenlilik ve etkililiği belirlenmemiştir. Mevcut verilere Bölüm 4.8, 5.1 ve 5.2'de yer verilmiştir ancak pozoloji tavsiyesinde bulunmak mümkün değildir.

Geriyatrik popülasyon (≥65yaş):

Böbrek fonksiyonları normal olan yaşlı hastalarda herhangi bir doz ayarlamasına gerek yoktur (Bkz. Tablo 1). Böbrek fonksiyonları azalan yaşlı hastalarda pregabalinin dozunun azaltılması gerekebilir (bkz. Bölüm 5.2 Farmakokinetik Özellikler, Hastalardaki Karakteristik Özellikler, Geriyatrik Popülasyon).

4.3 Kontrendikasyonlar

Etken maddeye veya içeriğindeki herhangi bir maddeye karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda kontrendikedir.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Antiepileptik ilaçlarla tedavi edilen hastalarda intihar düşüncesi ve davranışı bildirilmiştir. Bu nedenle hastalar intihar düşüncesi ve davranışı açısından yakından izlenmelidir. İntihar düşüncesi ve davranışı ortaya çıktığında, hasta ve hasta yakınının tıbbi destek alması önerilmektedir.

Klinik deneyimlere bağlı olarak, pregabalin tedavisi nedeniyle kilo artışı görülen diyabet hastalarında, hipoglisemik ilaçların dozu tekrar gözden geçirilmelidir.

Pazarlama sonrasında anjiyoödem de içeren aşırı duyarlılık reaksiyonları bildirilmiştir. Yüzde, ağız içinde veya üst solunum yolunda şişme gibi anjiyoödem belirtileri ortaya çıkarsa pregabalin

derhal kesilmelidir.

Pregabalin tedavisi, somnolans (uyku hali) ve baş dönmesine neden olabileceğinden, yaşlı hastalarda kaza sonucu yaralanmaların (düşme) oranını artırabilir. Pazarlama sonrası raporlarda bilinç kaybı, konfüzyon ve zihinsel bozukluk bildirilmiştir. Dolayısıyla hastalar, ilacın tüm potansiyel etkileri konusunda yeterli deneyime sahip oluncaya kadar dikkatli olmaları konusunda uyarılmalıdır.

Kontrollü klinik çalışmalarda, pregabalin ile tedavi gören hastalarda plasebo ile tedavi gören hastalara kıyasla bulanık görme daha yüksek oranda bildirilmiştir. Ancak tedaviye devam edilmesi ile bu yan etki hastaların büyük bir kısmında ortadan kalkmıştır. Oftalmolojik testlerin değerlendirildiği kontrollü klinik çalışmalarda, görüş keskinliğinde azalma ve görme alanında değişiklikler, pregabalin tedavi grubunda plasebo grubuna göre daha sık bildirilmiştir. Plasebo tedavi grubunda ise, fundoskopik değişiklikler daha fazla bildirilmiştir.

Pazarlama sonrası deneyimde, pregabalin ile tedavi gören hastalarda geçici olarak, görme kaybı, görmede bulanıklık ve görme netliğinde başka değişiklikler bildirilmiştir. Pregabalinin kesilmesi ile bu semptomlar iyileşebilir veya sona erebilir.

Antiepileptik ilaç tedavisine pregabalin eklenmesi ile nöbet kontrolü sağlandıktan sonra, pregabalin ile monoterapiye geçilirken eş zamanlı kullanılan antiepileptiklerin çekilmesine ilişkin yeterli bilgi bulunmamaktadır.

Pregabalinle kısa veya uzun dönem tedavinin kesilmesinden sonra, bazı hastalarda çekilme semptomları görülmüştür. Aşağıdaki olaylar bildirilmiştir:

Uykusuzluk, baş ağrısı, bulantı, ishal, grip benzeri semptomlar, anksiyete, sinirlilik, depresyon, ağrı, hiperhidroz, baş dönmesi ve anlamlı fiziksel bağımlılık. Tedaviye başlarken hasta bunlar hakkında bilgilendirilmelidir.

Pregabalin tedavisi süresince veya tedavinin kesilmesinden kısa bir süre sonra, status epileptikus ve grand mal nöbetleri de dahil olmak üzere, konvülsiyonlar meydana gelebilir.

Uzun süreli pregabalin tedavisinin sonlandırılması ile ilgili olarak veriler, çekilme semptomlarının

sıklığı ve şiddetinin pregabalin dozuyla ilişkili olabileceğini göstermektedir. Ancak tüm antiepileptik ilaçlarda olduğu gibi, pregabalin de tedricen, en hızlı bir hafta içinde kesilmelidir.

Pregabalin tedavisine son verilmesinin, böbrek yetmezliğinin geri dönüşümüne etkileri ile ilgili bir çalışma yapılmamış olmakla birlikte, tedaviye son verilmesini veya dozun azaltılmasını takiben böbrek fonksiyonunda iyileşme bildirilmiştir.

Sebe-sonuç ilişkisi belirlenmemiş olsa da, pazarlama sonrası raporlarda, pregabalin alan bazı hastalarda konjestif kalp yetmezliğinin geliştiği rapor edilmiştir. Bu etkilere nöropatik ağrılara karşı pregabalin kullanan yaşlı hastalarda daha sık rastlanmaktadır. Klinik olarak anlamlı bir kalp veya periferik vasküler hastalığı olmayan hastalarla yapılmış kısa süreli klinik çalışmalarda, hipertansiyon veya konjestif kalp yetmezliği gibi kardiyovasküler komplikasyonlar ve periferik ödemle belirgin bir ilişki gösterilmemiştir. Şiddetli konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda sınırlı veri olduğu için, bu hastalarda pregabalin dikkatle kullanılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.8 İstenmeyen Etkiler). Pregabalinin kesilmesi ile semptomlar iyileşebilir.

Spinal kord hasarına bağlı santral nöropatik ağrı tedavisinde, özellikle somnolans olmak üzere merkezi sinir sisteminde görülen advers reaksiyonların görülme sıklığı artmıştır. Bu artış tedavide birlikte kullanılan diğer ilaçların (anti-spastik ajanlar gibi) ilave etkisi ile oluşabilir. Spinal kord hasarına bağlı santral nöropatik ağrı tedavisinde pregabalin reçetelendirilirken bu durum göz önüne alınmalıdır.

Pazarlama sonrası deneyimlerde, pregabalinin opioid analjezikler gibi konstipasyon yapma potansiyelleri olan ilaçlar ile birlikte kullanımı sonucunda alt gastrointestinal kanal fonksiyonlarında azalma (intestinal tıkanma, paralitik ileus, konstipasyon gibi) bildirilmiştir. Pregabalin ve opioidler birlikte kullanılacak ise, konstipasyonu önleyici tedbirler alınması düşünülmelidir. (özellikle kadın hastalarda ve yaşlı hastalarda)

İlaç suistimali, kötüye kullanım ve bağımlılık bildirilmiştir. Daha önce ilaç kötüye kullanım hikayesi olan hastalar pregabalinin suistimali, kötüye kullanımı ya da bağımlılık belirtilerine karşı gözlenmelidir.

Çoğunlukla ensefalopatiye zemin hazırlayan koşullar altındaki hastalarda, ensefalopati raporları bildirilmiştir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Pregabalin çoğunlukla idrarla değişmeden atıldığı, önemsiz derecede metabolize olduğu (dozun <2'si metabolit şeklinde idrarla atılır), in vitro olarak ilaç metabolizmasını inhibe etmediği ve plazma proteinlerine bağlanmadığı için farmakokinetik etkileşim yaratma veya farmakokinetik etkileşime uğrama olasılığı düşüktür.

Buna göre, in vivo çalışmalarda pregabalin ile fenitoin, karbamazepin, valproik asit, lamotrijin, gabapentin, lorazepam, oksikodon veya etanol arasında klinik açıdan önemli bir farmakokinetik etkileşim gözlenmemiştir. Buna ek olarak, popülasyon farmakokinetik analizi oral antidiyabetikler, diüretikler, insülin, fenobarbital, tiagabin ve topiramet gibi sık kullanılan ilaçların pregabalin klerensi üzerinde klinik olarak anlamlı bir etkisi olmadığını göstermiştir.

Pregabalinin noretisteron ve/veya etinil östradiol içeren oral kontraseptifler ile birlikte alınması her iki ilacın da kararlı durum farmakokinetiğini etkilemez.

Pregabalin etanol ve lorazepamın etkilerini güçlendirebilir. Kontrollü klinik çalışmalarda, pregabalinin oksikodon, lorazepam veya etanolla birlikte kullanılan çoklu oral dozları solunum üzerinde klinik açıdan önemli etkilere yol açmamıştır. Pazarlama sonrası edinilen deneyimlerde, pregabalin ve diğer merkezi sinir sistemini baskılayan ilaçları alan hastalarda solunum yetmezliği ve koma rapor edilmiştir. Pregabalin, kognitif ve gros motor fonksiyonlarda oksikodonun yol açtığı bozukluğa katkı sağlar gibi görünmektedir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler: Pediyatrik popülasyon:

Etkileşim çalışmaları sadece yetişkinlerde gerçekleştirilmiştir.

Geriyatrik popülasyon:

Yaşlı gönüllülerde spesifik bir farmakodinamik etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik Kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Bu konuda yeterli bilgi bulunmamaktadır. Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar GALARA tedavisi almakta iken uygun bir doğum kontrol yöntemi (kontrasepsiyon) kullanma konusunda hekimine danışmalıdır.

Gebelik dönemi

Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3 Klinik Öncesi Güvenlilik Verileri). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir. Pregabalinin gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

Anneye sağlayacağı yarar fetüse gelebilecek risk potansiyelinden fazla olmadıkça, gebelik sırasında pregabalin kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

Pregabalin insanlarda anne sütüne geçmektedir (bkz Bölüm 5.2). Pregabalinin yeni doğanlar /infantlar üzerine etkisi bilinmemektedir. Emzirmeye mi yoksa tedaviye mi son verileceği kararı, emzirmenin bebek için faydası ile tedavinin emziren kadın için faydası arasında değerlendirme yapılarak verilmelidir.

Üreme yeteneği/ Fertilite

Pregabalinin kadın fertilitesi üzerine etkisi ile ilgili klinik veri bulunmamaktadır. Pregabalinin sperm hareketliliği üzerine etkisini değerlendirmek için yürütülen bir klinik çalışmada, sağlıklı erkek deneklere 600 mg/gün dozunda pregabalin verilmiştir. 3 aylık tedavi sonrası sperm hareketliliği üzerinde bir etkisi olmamıştır.

Dişi sıçanlarda yürütülen fertilité çalışmasında üreme üzerine advers etkiler gözlenmiştir. Erkek sıçanlardaki fertilité çalışmalarında üreme ve gelişme üzerine advers etkiler gözlenmiştir. Bu bulgulardaki klinik ilişki bilinmemektedir (bkz. Bölüm 5.3).

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Pregabalin baş dönmesi ve uyku haline neden olabilir. Bu nedenle, ilacın bu gibi aktiviteleri etkileyip etkilemediği bilinene kadar, hastalara araba kullanmaları, karmaşık makineleri çalıştırmaları veya tehlike potansiyeli barındıran başka aktivitelerde bulunmaları tavsiye edilmez.

4.8 İstenmeyen etkiler

Pregabalin klinik programına, plasebo kontrollü çift kör çalışmalardaki 5600'den fazla hasta dahil olmak üzere toplam 8900'den fazla hasta katılmıştır. En yaygın şekilde bildirilen advers reaksiyonlar baş dönmesi ve uyku halidir. Advers etkiler genelde hafif ve orta şiddettedir. Bütün kontrollü çalışmalarda, advers etkiler yüzünden çalışmadan ayrılma oranı pregabalin alan hastalarda % 12 iken, bu oran plasebo alan hastalarda %5'tir. Pregabalin tedavi gruplarında çalışmadan ayrılmaya neden olan en yaygın advers reaksiyonlar baş dönmesi ve uyku halidir.

Klinik çalışmaların toplu analizinde tedavi ile ilişkili olan istenmeyen etkiler aşağıdaki kategorilere 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.

Listede yer alan advers etkiler altta yatan bir hastalıktan veya birlikte kullanılan ilaçlardan da kaynaklanıyor olabilir.

Spinal kord hasarına bağlı santral nöropatik ağrı tedavisinde, özellikle somnolans olmak üzere merkezi sinir sisteminde görülen advers reaksiyonların görülme sıklığı artmıştır.

Pazarlama sonrası deneyimlerde bildirilen advers reaksiyonlar *italik* olarak gösterilmiştir.

Vücut sistemi Advers ilaç reaksiyonları

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Yaygın : Nazofarenjit

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan : Nötropeni

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan : Aşırı duyarlılık

Seyrek : Anjiyoödem , alerjik reaksiyon

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın : İştah artışı

Yaygın olmayan : Anoreksi, Hipoglisemi

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın : Öfori hali, konfüzyon, irritabilite, dezoryantasyon, insomnia, libidoda azalma, anksiyete

Yaygın olmayan : Depersonalizasyon, anorgazm, huzursuzluk, depresyon, ajitasyon, duygu durumu değişiklikleri, depresif duygu durumu, kelime bulmada zorluk, halüsinasyon, anormal rüyalar, libidoda artış, panik atak, apati, yükselmiş duygu durumu, agresyon

Seyrek : Disinhibisyon

Sinir sistemi hastalıkları

Çok yaygın : Baş dönmesi, uyku hali, baş ağrısı

Yaygın : Ataksi, koordinasyon bozukluğu, denge bozukluğu, amnezi, dikkat kaybı, hafıza bozukluğu, tremor, dizartri, parestezi, sedasyon, letarji, hipoestezi

Yaygın olmayan : Kognitif bozukluk, nistagmus, konuşma bozukluğu, miyoklonus, hiporefleksi, diskinezi, psikomotor hiperaktivite, postural baş dönmesi, hiperestezi, tat alamama, yanma duygusu, amaçlı hareketlerde tremor, sersemlik/uyuşukluk, senkop, bilinç kaybı, malaz (halsizlik, kırıklık), zihinsel bozukluk

Seyrek : Hipokinezi, parozmi, disgrafi, konvülsiyon

Göz hastalıkları

Yaygın	:Bulanık görme, diplopi
Yaygın olmayan	:Periferal görme kaybı, görme bozuklukları, görme alanında bozukluklar, göz kuruluğu, gözlerde şişme, görsel keskinlikte azalma, gözlerde ağrı, astenopi, gözyaşında artma fotopsi, gözlerde irritasyon
Seyrek	:Midriyazis, osilopsi, görsel derinlik algısında değişme, görme kaybı, şaşılık, görsel parlaklık, keratit

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Yaygın	:Vertigo
Yaygın olmayan	:Hiperakuzi

Kardiyak hastalıklar

Yaygın olmayan	:Birinci derece AV blok, taşikardi, sinüs bradikardisi, konjestif kalp yetmezliği
Seyrek	:QT uzaması, sinüs taşikardisi, sinüs aritmisi

Vasküler hastalıklar

Yaygın olmayan	:Hipotansiyon, hipertansiyon, yüz kızarması, sıcak basması, periferik soğukluk
----------------	--

Solunum, göğüs hastalıkları ve mediastinal hastalıklar

Yaygın	:Göğüste ağrı, sinüzit, faringolaringeal ağrı
Yaygın olmayan	:Dispne, öksürük, burunda kuruluk, epistaksis, nazal konjesyon, rinit, horlama
Seyrek	:Boğaz kuruluğu, pulmoner ödem

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın	:Kusma, abdominal şişkinlik, konstipasyon, ağız kuruluğu, gaz bulantı, diyare, ağız kuruluğu
Yaygın olmayan	:Tükürük salgısında artma, gastroözofageal reflü, oral hipoestezi

Seyrek :Asit, disfaji, pankreatit, dilde şişme

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın olmayan :Terleme, papüler döküntü , ürtiker, kaşıntı

Seyrek :Soğuk terleme, Stevens-Johnson sendromu,

Kas-iskelet, bağ doku ve kemik-hastalıkları

Yaygın :Kas krampları, artralji, sırt ağrısı, kol veya bacaklarda ağrı, servikal spazm,

Yaygın olmayan :Kas seğirmesi, eklemlerde şişme, miyalji, kas sertliği, boyunda ağrı

Seyrek :Rabdomiyoliz

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Yaygın olmayan :Dizüri, üriner inkontinans

Seyrek :Oligüri, böbrek yetmezliği, *üriner retansiyon*

Üreme sistemi ve meme hastalıkları

Yaygın :Eretil disfonksiyon

Yaygın olmayan :Ejakülasyonda gecikme, cinsel disfonksiyon, dismenore, meme ağrısı

Seyrek :Amenore, memede akıntı, meme büyümesi, *jinekomasti*

Genel ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın :Periferik ödem, ödem, yürüyüşte anormallik, sarhoşluk hissi, anormallik hissi, yorgunluk, düşme,

Yaygın olmayan :Göğüste sıkışma, yaygın ödem, ağrı, üşüme, asteni, yüz ödemi, susuzluk, pireksi

Araştırmalar

Yaygın :Kilo artışı

Yaygın olmayan :Kan Alanin aminotransferazda yükselme, kreatinin fosfokinazda yükselme, aspartat aminotransferazda yükselme, trombosit sayısında

azalma, kan glukozunda yükselme, kan kreatininde artma, kan potasyumunda düşme, kilo kaybı

Seyrek

:Lökosit sayısında azalma

Kısa ve uzun süreli pregabalin tedavisi sonrası, ilacın kesilmesinin ardından bazı hastalarda kesilme semptomları görülmüştür. Bu semptomlar; insomnia, baş ağrısı, bulantı, anksiyete, diyare, nezle sendromu, konvülsiyon, sinirlilik, depresyon, ağrı, hiperhidroz, sersemlik, baş dönmesi ve anlamlı fiziksel bağımlılıktır. Hastalar tedaviye başlamadan bu durum konusunda bilgilendirilmelidir.

Pregabalinin uzun süreli kullanımında veriler, kesilme semptomlarının sıklığının ve şiddetinin kullanım dozuna bağlı olabileceğini göstermektedir.

Pediyatrik popülasyon:

Pregabalinin, 2 pediyatrik çalışmada (farmakokinetik ve tolerabilite çalışması n=65; 1 yıllık devam eden açık etiketli güvenlilik çalışması n=54) gözlenen güvenlilik profili, yetişkin çalışmalarında gözlenen profil ile benzerdir (bkz. Bölüm 4.2, 5.1 ve 5.2).

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

15 g'a kadar olan doz aşımalarında, beklenmeyen bir advers etki bildirilmemiştir. Pazarlama sonrası edinilen deneyimde, pregabalinin aşırı dozda alındığında gözlenen en yaygın advers etkiler olarak, somnolans, konfüzyon durumu, ajitasyon ve huzursuzluk bildirilmiştir. Nadir olarak koma vakaları bildirilmiştir.

Pregabalin doz aşımının tedavisinde genel destekleyici önlemler alınmalı, gerekirse hemodiyalize de başvurulmalıdır (bkz. Bölüm 4.2 Pozoloji ve Uygulama Şekli, Tablo 1).

5 FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Antiepileptikler

ATC kodu: N03AX16

Etken madde pregabalin, bir gama-aminobütirik asit (GABA) analogudur ((S)-3- (aminometil)-5-metilheksanoik asit).

Etki mekanizması:

Pregabalin santral sinir sistemindeki voltaja duyarlı kalsiyum kanallarının yardımcı alt ünitesine ($\alpha_2\text{-}\delta$ proteini) bağlanır.

Elde edilen kanıtlar, hayvan modellerinde analjezik ve antikonvülzan aktivite için pregabalinin $\alpha_2\text{-}\delta$ bölgesine bağlanması gerektiğini göstermektedir. Buna ek olarak, pregabalin glutamat, noradrenalin ve P maddesi dahil olmak üzere çok sayıda nörotransmitterin salıverilmesini de azaltmaktadır. Bu etkilerin pregabalinin klinik farmakolojisi açısından önemi bilinmemektedir.

Pregabalin reseptör bölgelerine afinite göstermez veya konvülsiyon ya da ağrı tedavisinde kullanılan birçok yaygın ilacın etkisine bağlı yanıtlarda değişikliğe yol açmaz. Pregabalin GABA_A veya GABA_B reseptörleriyle etkileşime girmez; direk olarak GABA_A, GABA_B veya benzodiazepin reseptörlerine bağlanmaz, metabolik şekilde GABA'ya veya bir GABA agonistine dönüştürülmez; GABA geri alınımı veya yıkımının inhibitörü değildir. Bununla birlikte, uzun süreli pregabalin uygulaması GABA taşıyıcı proteinin yoğunluğunu ve fonksiyonel GABA transport hızını artırır.

Pregabalin, hiperaljezi ve allodini de dahil olmak üzere nöropatik ve cerrahi sonrası ağrı bulunan hayvan modellerinde ağrıyla ilgili davranışları önler.

Pregabalin aynı zamanda fareler ve sıçanlarda maksimum elektroşok tonik ekstensör nöbetleri,

pentilentetrazol kaynaklı eşik klonik nöbetler, hipokampal doğum yapmış sıçanlardaki davranışsal ve elektrografik nöbetler ve DBA/2 odyojen farelerdeki tonik ve klonik nöbetler de dahil olmak üzere hayvan nöbet modellerinde de etkilidir. Pregabalin Strazburg Sıçanlarında genetik absans nöbetlerindeki spontan absans nöbetlerinin meydana gelme sıklığını azaltmaz.

Klinik deneyim

Nöropatik ağrı

Etkinlik, diyabetik nöropati, postherpetik nevralji ve omurilik yaralanmaları çalışmalarında gösterilmiştir. Etkinlik nöropatik ağrının diğer modellerinde çalışılmamıştır.

Pregabalin, 10 kontrollü klinik araştırmada; 13 haftaya kadar günde iki kez (BID) ve 8 haftaya kadar günde üç kez (TID) dozunda çalışılmıştır. BID ve TID doz rejimlerinin tümü, güvenilirlik ve etkinlik profilleri açısından benzer bulunmuştur.

Hem santral hem de periferik nöropatik ağrı için 12 haftaya kadar yürütülen klinik çalışmaların 1. haftasında ağrı azalma görülmüş ve bu düzelme tedavi süresince devam etmiştir.

Periferik nöropatik ağrı için yürütülen kontrollü klinik çalışmalarda pregabalin ile tedavi edilen hastaların %35'i ve plasebo ile tedavi edilen hastaların %18'i, %50'lik bir ağrı iyileşme puanı almıştır. Somnolans gözlenmeyen pregabalin kullanan hastalarda ilgili iyileşme %33 plasebo kullananlarda ise %18 idi. Somnolans gözlenen hastalarda yanıt oranı pregabalin için %48 plasebo için %16 olmuştur.

Santral nöropatik ağrı için yürütülen kontrollü klinik çalışmalarda pregabalin kullanan hastaların %22'si ve plasebo kullananların %7'si %50'lik bir ağrı iyileşme puanı almıştır.

Epilepsi

Pregabalinin ek tedavi olarak etkinliği, günde iki veya üç kez uygulanan 1052 hastanın yer aldığı üç adet 12 haftalık, randomize, çift kör, plasebo kontrollü, çok merkezli çalışmada araştırılmıştır. Hastalarda sekonder jeneralizasyonu olan veya olmayan refraktör parsiyel nöbetler var olup, başlangıç seviyesindeki ortalama nöbet oranları 28 gün başına 21-22, başlangıçtaki medyan nöbet oranları ise 28 gün başına 10-12 nöbettir.

Pregabalinin epilepsideki etkinliği, plaseboya oranla nöbetteki azalmaya dayanan bütün çalışmalarda gösterilmiştir. Yanıt verenlerin oranı, tedavi sırasında parsiyel nöbet sıklıklarında başlangıca göre $\geq\%50$ 'lik bir azalma meydana gelen hastaların oranı olarak tanımlanmıştır. Yanıt verenlerin oranı, günde 150 mg'da %14-31, günde 300 mg'da %40, günde 600 mg'da %43-51 iken bu oran plasebo için %6-14 olup, doz yanıtına işaret etmektedir.

Pregabalin, 3 kontrollü klinik araştırmada, 12 haftaya kadar günde iki kez veya günde üç kez dozunda çalışılmıştır. BID ve TID doz rejimlerinin tümü, güvenlilik ve etkinlik profilleri açısından benzer bulunmuştur.

1. haftada nöbet sıklığında anlamlı bir azalma gözlenmiştir. Genel olarak, 12 haftalık tedavi döneminde nöbet sıklığında anlamlı bir azalma meydana gelmiştir.

Pediyatrik popülasyon:

Pregabalinin epilepside 12 yaş altındaki pediyatrik hastalarda ve adölesanlarda ekleme tedavi olarak kullanılmasına ilişkin etkililik ve güvenliliği belirlenmemiştir. 3 aylıktan 16 yaşına kadar olan hastaların katıldığı (n=65) farmakokinetik ve tolerabilite çalışmasında gözlenen advers reaksiyonlar, yetişkinlerinki ile benzer olmuştur. 3 aylık- 16 yaş aralığındaki 54 pediyatrik epilepsi hastasının katıldığı bir yıllık açık etiketli güvenlilik çalışmasının sonucunda, advers olaylardan pireksi ve üst solunum yolları enfeksiyonları pediyatrik hastalarda yetişkin hastalara göre daha sık gözlenmiştir (bkz. Bölüm 4.2, 4.8 ve 5.2).

Yaygın anksiyete bozukluğu

Pregabalin 4 – 6 hafta süreli 6 kontrollü araştırmada, yaşlılarda yürütölen 8 haftalık bir çalışmada ve 6 ay süreli bir çift-kör, uzun dönemde relaps önleme araştırmasında çalışılmıştır.

Yaygın anksiyete bozukluğu semptomlarında 1 hafta içinde düzelme olduğu Hamilton Anksiyete Değerlendirme Skalasında (HAM-A) gözlenmiştir.

4-8 hafta süren kontrollü klinik araştırmalarda, pregabalin ile tedavi edilen hastaların %52'si ve plasebo alan hastaların %38'i başlangıçtan çalışma sonuna kadar HAM-A toplam puanında en az %50 iyileşme kaydetmiştir.

Kontrollü klinik çalışmalarda pregabalin ile tedavi gören hastalarda plasebo ile tedavi görenlere göre daha yüksek oranda bulanık görme bildirilmiş olup, vakaların çoğunluğunda devam eden dozlarda son bulmuştur.

Kontrollü klinik çalışmalarda 3600'ü aşkın hastada oftalmolojik testler (görsel keskinlik, formal görme alanı testi ve dilate funduskobik incelemeyi içerecek şekilde) değerlendirilmiştir. Pregabalin ile tedavi gören hastaların %6.5'i ve plasebo ile tedavi gören hastaların %4.8'inde görsel keskinlik azalmıştır. Pregabalin ile tedavi gören hastaların %12.4'ünde ve plasebo ile tedavi gören hastaların %11.7'sinde görme alanı değişiklikleri belirlenmiştir. Pregabalin ile tedavi gören hastaların %1.7'sinde ve plasebo ile tedavi gören hastaların %2.1'inde funduskobik değişiklikler gözlenmiştir.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Pregabalinin kararlı durum farmakokinetiği sağlıklı gönüllülerde, antiepileptik ilaç alan epilepsi hastalarında ve kronik ağrısı olan hastalarda benzerdir.

Emilim:

Pregabalin aç olarak uygulandığı zaman süratle emilip, hem tek hem de çoklu doz uygulama sonrasında doruk plazma konsantrasyonlarına 1 saatiçinde ulaşılır. Pregabalinin oral biyoyararlanımı \square %90 olup dozdan bağımsızdır. Tekrarlanan uygulama sonrasında, kararlı duruma 24 ila 48 saat içinde ulaşılır. Pregabalinin emilim hızı gıdalarla birlikte alındığında düşer ve C_{maks} 'ta yaklaşık %25-30 bir azalmaya, T_{maks} 'ta ise yaklaşık 2.5 saatlik bir gecikmeye yol açar. Yine de pregabalinin gıdalarla birlikte alınmasının emilen pregabalin miktarı üzerinde klinik açıdan önemli bir etkisi bulunmamaktadır.

Dağılım:

Preklinik çalışmalarda, pregabalinin fareler, sıçanlar ve maymunlarda kan beyin bariyerini geçtiği gösterilmiştir. Pregabalinin sıçanlarda plasentayı geçtiği ve laktasyon dönemindeki sıçanların sütünde var olduğu gösterilmiştir. İnsanlarda, pregabalinin oral uygulama sonrasındaki görünen dağılım hacmi yaklaşık 0.56 L/kg'dır. Pregabalin plazma proteinlerine bağlanmaz.

Biyotransformasyon:

Pregabalin insanlarda göz ardı edilebilir bir metabolizmaya uğrar. Radyoaktif işaretli pregabalin dozu sonrasında, idrardaki radyoaktivitenin yaklaşık %98'i değişmemiş pregabalindir. Pregabalinin idrarda bulunan ana metaboliti olan N-metillenmiş türevi, dozun %0.9'unu oluşturur. Preklinik çalışmalarda, pregabalin(S-enantiomer) rasemizasyon ile R-enantiomere dönüşmemiştir.

Eliminasyon:

Pregabalin sistemik dolaşımdan esas olarak renal eliminasyon yoluyla değişmemiş ilaç şeklinde atılır. Pregabalinin ortalama eliminasyon yarı ömrü 6.3 saattir. Pregabalinin plazma klerensi ve renal klerensi kreatinin klerensi ile doğru orantılıdır (bkz. Bölüm 5.2) Farmakokinetik Özellikler, Hastalardaki Karakteristik Özellikler, Böbrek Yetmezliği).

Böbrek fonksiyonlarında azalma olan veya hemodiyaliz gören hastalarda doz ayarlaması gereklidir (bkz. Bölüm 4.2 Pozoloji ve Uygulama Şekli, Tablo1)

Doğrusallık / Doğrusal Olmayan Durum:

Pregabalinin farmakokinetiği, tavsiye edilen günlük doz aralığında doğrusaldır. Pregabalinin gönüllüler arasındaki farmakokinetik değişkenliği düşüktür (<20%). Çoklu doz farmakokinetiği tek doz verilerinden tahmin edilebilir. Dolayısıyla, pregabalinin plazma konsantrasyonlarının rutin kontrolüne gerek yoktur.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Cinsiyet:

Klinik çalışmalar, cinsiyetin pregabalinin plazma konsantrasyonları üzerinde klinik açıdan önemli bir etkisinin bulunmadığını göstermektedir.

Böbrek yetmezliği:

Pregabalinin klerensi kreatinin klerensiyle doğru orantılıdır. Buna ek olarak, pregabalin plazmadan hemodiyalizle etkin şekilde uzaklaştırılmaktadır (4 saatlik hemodiyaliz sonrasında plazma pregabalin konsantrasyonları yaklaşık olarak %50 düşmüştür). Böbrek ana atılım yolu olduğu için, böbrek yetmezliği olan hastalarda dozun azaltılması ve hemodiyalizin ardından doz ilavesi gereklidir (bkz. Bölüm 4.2 Pozoloji ve Uygulama Şekli, Tablo 1).

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda spesifik farmakokinetik çalışmalar yürütülmemiştir. Pregabalin önemli oranda metabolize edilmediği ve idrarla çoğunlukla değişmemiş ilaç şeklinde atıldığı için karaciğer fonksiyon bozukluğunun pregabalin plazma konsantrasyonlarını önemli derecede değiştirmesi beklenmemektedir.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyondaki (yaş grupları: 1 ila 23 aylık, 2 ila 6 yaş, 7 ila 11 yaş ve 12 ila 16 yaş) epilepsi hastalarında pregabalinin farmakokinetiği, farmakokinetik ve tolerabilite çalışmasında değerlendirilmiştir.

Açlık durumunda pregabalinin oral alımını takiben plazma pik konsantrasyonuna ulaşma zamanı pediyatrik hastalarda genellikle tüm yaş gruplarınıninki ile benzer olmuştur ve 0.5 saat ila 2 saat arasındadır.

Pregabalinin C maks ve eğri altı alan (EAA) parametreleri her yaş grubunda artan doz ile doğrusal olarak artmıştır. 30 kg'ın altındaki pediyatrik hastalarda pregabalinin EAA'sı, artmış vücut ağırlığı klerensi bu hastalar için %43'e ayarlandığından, ≥ 30 kg olan hastalara göre %30 daha düşük olmuştur.

Pregabalinin terminal yarılanma ömrü 6 yaşına kadar olan çocuklarda ortalama 3 ila 4 saat arasında , 7 ve daha büyük yaş grubundaki hastalarda ise 4 ila 6 saat arasında olmuştur.

Popülasyon farmakokinetiği analizleri; kreatinin klerensi ile pregabalinin oral klerensinin belirgin şekilde eş değişken olduğunu, vücut ağırlığı ile de pregabalinin görünür oral dağılım hacminin belirgin şekilde eş değişken olduğunu göstermiştir ve bu ilişkiler pediyatrik ve yetişkin hastalar için benzer olmuştur.

Pregabalinin farmakokinetiği 3 aydan küçük hastalar için çalışılmamıştır (bkz. Bölüm 4.2, 4.8 ve 5.1)

Geriatrik popülasyon:

Pregabalin klerensi yaş ilerledikçe azalma eğilimi gösterir. Pregabalinin oral klerensindeki azalma, yaş ilerlemesine bağlı olarak kreatinin klerensinde meydana gelen değişikliklerle tutarlılık göstermektedir. Yaşa bağlı olarak renal fonksiyonları azalan hastalarda pregabalin dozunun azaltılması gerekebilir (bkz. bölüm 4.2 Pozoloji ve Uygulama Şekli Tablo 1).

Emziren anneler:

Pregabalinin farmakokinetiği, en az 12 haftalık doğum sonrası dönemindeki 10 emziren annede, her 12 saatte bir 150 mg pregabalin (300 mg günlük doz) verilerek değerlendirilmiştir. Emzirmenin, pregabalinin farmakokinetiği üzerine çok az etkisi olmuş ya da hiç etkisi olmamıştır. Pregabalin maternal plazmada ortalama kararlı durum konsantrasyonları yaklaşık %76 olan hastalarda anne sütüne geçmektedir. 300 mg/gün veya maksimum doz olan 600 mg/gün dozlarında pregabalin kullanan hastaların anne sütünden (ortalama süt tüketiminin 150 ml/kg/gün olduğu varsayılmıştır) geçen tahmini infant dozunun sırasıyla 0.31 veya 0.62 mg/kg/gün olması beklenmektedir. Bu tahmini dozlar, mg/kg bazında toplam günlük maternal dozunun yaklaşık %7'sidir.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Hayvanlardaki konvansiyonel güvenlilik farmakoloji çalışmalarında, pregabalin klinik olarak ilgili dozlarda iyi tolere edilmiştir. Sıçanlarda ve maymunlarda tekrarlanan doz toksisite çalışmalarında hipoaktivite, hiperaktivite ve ataksi de dahil olmak üzere MSS etkileri görülmüştür. İnsanlara önerilen maksimum klinik doz uygulamasının ≥ 5 katı doza, yaşlı albino sıçanların uzun dönem maruziyeti sonrasında, retinal atrofi insidansında artış genel olarak gözlenmiştir.

Teratojenite:

Pregabalin fareler, sıçanlar veya tavşanlarda teratojen değildir. Sıçanlarda ve tavşanlarda fetal toksisite yalnızca insan maruziyetinin üzerindeki dozlarda ortaya çıkmıştır. Prenatal/postnatal toksisite çalışmalarında, pregabalin tavsiye edilen maksimum insan maruziyet seviyesinin $\square 2$ katı maruz kalma seviyelerinde sıçanlarda yavru gelişim toksisitesine yol açmıştır.

Mutajenite:

Pregabalin bir dizi in vitro ve in vivo testlerin sonuçlarına göre genotoksik değildir.

Fertilite:

Erkek ve dişi sıçanlarda fertilite üzerine advers etki yalnızca terapötik maruziyeti aşan maruziyet ile gözlenmiştir. Erkek üreme organlarında ve sperm parametreleri üzerine advers etkiler geri dönüşlüdür ve yalnızca terapötik maruziyeti aşan yeterli maruziyet sonrası oluşmuş veya sıçanda erkek üreme organının spontan dejenereatif gelişimleri ile ilişkilendirilmiştir. Bu nedenle etkinin çok

az olduğu ya da hiç olmadığı düşünölmüştür

Karsinogenez:

Pregabalin ile fareler ve sıçanlar üzerinde iki yıllık karsinogenez çalışmaları yürütölmüştür. Önerilen maksimum klinik doz olan 600 mg/gün'deki ortalama insan dozu maruziyetinin 24 katında sıçanlarda tümör gözlenmemiştir. Farelerde, ortalama insan dozu uygulaması benzeri maruziyetlerde tümör insidansında artış gözlenmemiştir, ancak artan maruziyette hemanjiosarkom insidansında artış gözlenmiştir. Farelerde pregabalin ile ilgili genotoksik olmayan tümör oluşma mekanizması trombosit değışiklikleri ve endotel hücre proliferasyonunu içermektedir. Kısa dönem ve sınırlı sayıda uzun dönem klinik veriler doğrultusunda bu trombosit değışiklikleri sıçanlarda veya insanlarda bulunmamıştır. İnsanlarla ilgili bir risk olduğu izlenimini oluşturacak bir kanıt bulunmamaktadır.

Genç sıçanlarda görölen toksisite tipleri kalitatif olarak yetişkin sıçanlarda görölenlerden farklı olmamıştır. Ancak genç sıçanlar daha hassastır. Terapötik dozlarda MSS klinik belirtileri hiperaktivite ve bruksizm ve büyümede bazı değışiklikler (kilo almanın geçici olarak baskılanması) bulunmaktadır. Çiftleşme dönemlerine olan etkisi insan terapötik doz uygulamasının 5 katında incelenmiştir. Genç sıçanlar üzerinde maruziyetten 1-2 hafta sonra insan terapötik dozlarının >2 katında (akustik irkilme yanıtı) veya >5 katında (öğrenme/hafıza) nörodavranışsal/kognitif etkileri izlenmiştir. Genç sıçanlarda, insan terapötik dozlarının >2 katında maruziyetten 1–2 hafta sonra gözlenen azalmış akustik irkilme yanıtı, maruziyetten 9 hafta sonra artık gözlenmemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Mısır nişastası

Mikrokristalin selüloz tip 102

Magnezyum stearat

Talk

Sert Jelatin kapsül

Sert Jelatin Kapsül İçeriği:

Kırmızı demir oksit (E172)

Titanyum dioksit (E171)

Jelatin (Sığır Jelatini)

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3. Raf mrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

Son kullanma tarihi geçmiş veya kullanılmayan ilaçları çöpe atmayınız! evre ve şehircilik Bakanlığınca belirlenen toplama sistemine veriniz.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

şeffaf PVC (polivinil klorür) / Alüminyum folyo blisterlerde, 14, 28 ve 56 kapsül

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 ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

World Medicine İlaç Sanayi ve Ticaret A. Ş.

Bağcılar/İSTANBUL

8. RUHSAT NUMARASI

2014/916

9. İLK RUHSAT TARİHİ/ RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 19.12.2014

Ruhsat yenileme tarihi: -

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ