

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

LYPRE® 300 mg kapsül

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Pregabalin 300 mg

Yardımcı maddeler:

Gün batımı sarısı (FD&C Sarı No. 6) 0,097 mg

Karmoizin 0,485 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Oral kullanım için kapsül.

Baş bordo, gövde beyaz renkli, sert jelatin kapsül.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

Nöropatik Ağrı

LYPRE periferik nöropatik ağrıda endikedir.

Epilepsi

LYPRE sekonder jeneralize konvülsiyonların eşlik ettiği ya da etmediği parsiyel konvülsiyonlu yetişkin hastalarda ek tedavi olarak endikedir.

Yaygın Anksiyete Bozukluğu

LYPRE yaygın anksiyete bozukluğunda endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji:

Günlük doz aralığı iki veya üçe bölünmüş dozlar halinde 150-600 mg aç ya da toz karnına alınabilir.

Uygulama sıklığı ve süresi:**Nöropatik Ağrı**

LYPRE tedavisinde başlangıç dozu olarak; 150 mg'lık günlük doz 2 veya 3'e bölünmüş dozlar halinde verilebilir (2x75 mg veya 3x50 mg). Her bir hastanın yanıtına ve tolere edilebilirliğine göre 3 ila 7 günden sonra günlük 300 mg doza (2x150 mg veya 3x100 mg) çıkartılabilir ve gerekli ise ek bir haftadan sonra günlük 600 mg maksimum doza (2x300 mg) çıkartılabilir.

Epilepsi

LYPRE tedavisinde başlangıç dozu olarak; 150 mg'lık günlük doz 2 veya 3'e bölünmüş dozlar halinde verilebilir (2x75 mg veya 3x50 mg). Her bir hastanın yanıtına ve tolere edilebilirliğine göre bir hafta sonra, günlük 300 mg doza (2x150 mg veya 3x100 mg) çıkartılabilir ve gerekli ise ek bir haftadan sonra günlük 600 mg maksimum doza (2x 300 mg) çıkartılabilir.

Yaygın Anksiyete Bozukluğu

Doz aralığı iki veya üçe bölünmüş dozlar halinde, günlük 150 - 600 mg'dır. Tedaviye devam edilmesinin gerekliliği düzenli olarak tekrar değerlendirilmelidir.

LYPRE tedavisinde başlangıç dozu olarak; 150 mg'lık günlük doz 2 veya 3'e bölünmüş dozlar halinde verilebilir (2x75 mg veya 3x50 mg). Her bir hastanın yanıtına ve tolere edilebilirliğine göre bir hafta sonra, günlük 300 mg doza (2x150 mg veya 3x100 mg) çıkartılabilir. Bu haftayı takiben ilave bir haftadan sonra günlük dozu 450 mg (2x225 mg veya 3x150 mg) şeklinde arttırabilir. Bu dozu takiben ek 1 haftadan sonra 600 mg maksimum günlük doza (2x 300 mg) çıkartılabilir.

Uygulama şekli:

Ağızdan alınır.

Pregabalin tedavisine son verilmesi:

Nöropatik ağrı, epilepsi, 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}) göre bireyselleştirilmelidir (bkz. Bölüm 5.2 Farmakokinetik Özellikler, Hastalardaki karakteristik özellikler, Böbrek yetmezliği)

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

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 Klerensi (CL _{cr}) (ml/dak) | Toplam Pregabalin Günlük Dozu * | | Doz Rejimi |
|---|---------------------------------|-----------------------|----------------------|
| | Başlangıç Dozu (mg/gün) | 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:

Pregabalinin 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.

Geriatrik 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, Geriatrik Popülasyon).

4.3 Kontrendikasyonlar

Bölüm 6.1 de listelenen 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. 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.

Bu tıbbi ürün, gün batımı sarısı (FD&C Sarı No. 6) ve karmoizin içerdiğinden alerjik reaksiyonlara sebep olabilir.

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 gross 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 LYPRE 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 yürütölen bir klinik çalışmada, sağlıklı erkek deneklere 600 mg/gün dozunda pregabalin verilmiştir. 3 aylık tedavi sonrası sperm hareketliliği üzerinde bir etkisi olmamıştır.

Dişi sıçanlarda yürütölen fertilite çalışmasında üreme üzerine advers etkiler gözlenmiştir. Erkek sıçanlardaki fertilite 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. Fibromiyalji hastaları ile yürütölen klinik çalışmalarda pregabalin tedavi grubunda yan etkilere bağlı tedaviyi bırakma en sık baş dönmesi (% 6) ve uyku hali (% 3) nedeniyle olmuştur. Bu hasta grubunda, tedaviyi bırakmaya sebep olan diğer yan etkiler arasında ise yorgunluk, baş ağrısı, denge bozukluğu ve kilo artışı pregabalin tedavi grubunda plaseboya göre daha sık görölmüştür.

Klinik çalışmaların toplu analizinde tedavi ile ilişkili olan istenmeyen etkiler aşağdaki 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 görölen advers reaksiyonların görölme sıklığı artmıştır.

Pazarlama sonrası deneyimlerde bildirilen advers reaksiyonlar italik olarak gösterilmiştir.

| Vücut Sistemi | Advers İlaç 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, iritabilite, dezoryantasyon, insomnia, libidoda azalma, anksiyete* |
| Yaygın olmayan | Halüsinasyon, panik atak, huzursuzluk, ajitasyon, depresyon, depresif duygu durumu, yükselmiş duygu durumu, agresyon, duygu durum dalgalanmaları, depersonalizasyon, kelime bulmada zorluk, anormal rüyalar, libidoda artış, anorgazm, apati |
| Seyrek | Disinhibisyon |
| Sinir sistemi hastalıkları | |
| Çok yaygın | Baş dönmesi, uyku hali, baş ağrısı |
| Yaygın | Ataksi, koordinasyon bozukluğu, denge bozukluğu, amnezi, dikkat bozukluğu, hafıza bozukluğu, tremor, dizartri, parestezi, sedasyon, letarji, hipoestezi |
| Yaygın olmayan | Senkop sersemlik/uyuşukluk, miyoklonus, bilinç kaybı, psikomotor hiperaktivite, diskinezi, postural baş dönmesi, amaçlı hareketlerde tremor nistagmus, kognitif bozukluk, zihinsel bozukluk, konuşma bozukluğu, hiporefleksi, , hiperestezi, yanma duygusu, tat alamama, malaise (halsizlik, kırıklık) |
| Seyrek | Konvülsiyon, hipokinezi, parozmi, disgrafi |
| Göz hastalıkları | |

| | |
|---|--|
| Yaygın | Bulanık görme, diplopi |
| Yaygın olmayan | Periferik görme kaybı, görme bozuklukları, görme alanında bozukluklar, göz kuruluğu, gözlerde şişme, görsel keskinlikte azalma, gözlerde ağrı, astenopi, fotopsi, gözyaşında artma, gözlerde iritasyon |
| Seyrek | Görme kaybı, keratit, osilopsi, görsel derinlik algısında değişme, midriyazis, şaşılık, görsel parlaklık |
| 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 bozuklukları ve mediastinal hastalıklar | |
| Yaygın | Göğüste ağrı*, sinüzit*, faringolaringeal ağrı* |
| Yaygın olmayan | Dispne, epistaksis, öksürük, nazal konjesyon, rinit, horlama, burunda kuruluk |
| Seyrek | Pulmoner ödem, boğaz kuruluğu |
| Gastrointestinal hastalıklar | |
| Yaygın | Kusma, bulantı, abdominal şişkinlik, konstipasyon, diyare, ağız kuruluğu, gaz |
| 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, <i>kaşıntı</i> |
| 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, kas spazmı* |
| 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 | Cinsel disfonksiyon ejakülasyonda gecikme, 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, sıvı retansiyonu* |
| Yaygın olmayan | Yaygın ödem, göğüste sıkışma, yüz ödemi, ağrı, üşüme, asteni, pireksi, susuzluk |
| Araştırmalar | |
| Yaygın | Kilo artışı |
| Yaygın olmayan | Kan kreatinin fosfokinazda yükselme, alanin aminotransferazda yükselme, aspartat aminotransferazda yükselme, trombosit sayısında azalma, kan glukozunda yükselme, kan kreatininde artma, kan potasyumunda düşme, kilo kaybı |
| Seyrek | Lökosit sayısında azalma |

*Bu yan etkiler fibromiyalji hastaları ile yürütülen kontrollü klinik çalışmalarda bildirilmiştir.

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

Pregabalinin uzun süreli kullanımındaki 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'ne (TÜFAM) 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-metilhekzanoik asit).

Etki mekanizması:

Pregabalin santral sinir sistemindeki voltaja duyarlı kalsiyum kanallarının yardımcı alt ünitesine (α_2 - δ proteini) bağlanır.

Elde edilen kanıtlar, hayvan modellerinde analjezik ve antikonvülzan aktivite için pregabalinin α_2 - δ 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 etkililik ve güvenlik

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, güvenlilik ve etkililik 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, ağrı skorlarında %50'lik bir iyileşme göstermiştir. Somnolans gözlenmeyen pregabalin kullanan hastalarda ilgili iyileşme %33, plasebo kullananlarda ise %18 bulunmuştur. 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 ağrı skorlarında %50'lik bir iyileşme göstermiştir.

Epilepsi

Ekleme tedavi:

Pregabalinin ek tedavi olarak etkililiği, 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 etkililiği, 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 çalışmada, 12 haftaya kadar günde iki kez veya günde üç kez dozunda çalışılmıştır. BID ve TID doz rejimlerinin tümü, güvenilirlik ve etkililik 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 eklemeye 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 güvenilirlik 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 çalışmada, yaşlılarda yürütülen 8 haftalık bir çalışmada ve 6 ay süreli bir çift-kör, uzun dönemde relaps önleme çalışmasında 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.

Fibromiyalji

Pregabalinin etkililiği 14 hafta süren çift-kör, plasebo kontrollü, çok merkezli bir çalışmada ve 6 ay süren randomize geri çekilme çalışmasında gösterilmiştir.

14 haftalık çalışmada pregabalinin günlük 300 mg, 450 mg ve 600 mg dozları plasebo ile karşılaştırılmıştır. 11 puanlı ağrı değerlendirme sistemine göre 4 puan ve üzerinde ve 100 mm ağrı görsel analog skalasına (VAS) göre 40 mm ve daha üzerinde olan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmada ortalama başlangıç ağrı skoru 6,7'dir. Pregabalin grubuna randomize edilen hastaların %64'ü çalışmayı tamamlamıştır. 450 mg/gün dozuna göre 600 mg/gün dozu ile ağrı skorlarında daha fazla etki gözlenmemiş, bunun yanısıra doza bağlı advers etkiler bildirilmiştir. Hastaların bir kısmında 1. haftadan itibaren başlayan ağrıda azalma çalışma boyunca devam etmiştir.

Tedavide herhangi bir iyileşme gösteren hasta oranı; plasebo grubunda %47,6 iken, pregabalin 300 mg/gün grubunda %68,1, pregabalin 450 mg/gün grubunda %77,8 ve pregabalin 600 mg/gün grubunda %66,1'dir.

2. çalışma olan randomize geri çekilme çalışmasında hastalar 6 hafta boyunca toplam günlük doz 300 mg, 450 mg veya 600 mg olacak şekilde açık etiketli doz optimizasyon fazında titre edildiler. VAS skalasında ağrıda en az %50 azalma ve hastanın kendi değerlendirmesinde "çok iyi" veya "iyi" düzelme olduğunu bildirenler tedaviye yanıt verenler olarak tanımlandı. Tedaviye yanıt verenler çift kör tedavi fazına alınarak; ya açık

etiketli dönemde ulaşılan dozla devam edecek şekilde ya da plasebo alacak şekilde randomize edilerek 6 ay boyunca takip edildiler. Açık etiketli dönemin başlangıcına göre çift kör fazın 2 ardışık ziyaretinde VAS skorunda %30'dan daha az bir azalma veya alternatif bir tedavi gerektirecek şekilde fibromiyalji semptomlarında kötüleşme şeklinde tanımlanan terapötik cevap kaybına kadar olan süre ölçülerek etkinlik değerlendirildi. 6 haftalık açık etiketli faz sırasında hastaların %54' etkili ve tolere edilebilen bir doza titre edilebildiler. Randomize tedavi fazına giren hastalardan 26 haftalık tedaviyi tamamlayanların oranı pregabalin grubunda %38 iken plasebo grubunda %19 olmuştur.

5.2 Farmakokinetik zellikler

Genel zellikler

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

Emilim:

Pregabalin a olarak uygulandığı zaman süratle emilip, hem tek hem de çoklu doz uygulama sonrasında doruk plazma konsantrasyonlarına 1 saat içinde ulaşılır. Pregabalinin oral biyoyararlanımı \geq %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 işaretili 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 pediatrik hastalarda genellikle tüm yaş gruplarınınki ile benzer olmuştur ve 0.5 saat ile 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 pediatrik 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 pediatrik ve yetişkin hastalar için benzer olmuştur.

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

Geriyatrik 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 ≥ 2 katı maruz kalma seviyelerinde sıçanlarda yavru gelişim toksisitesine yol açmıştır.

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 dejeneratif gelişimleri ile ilişkilendirilmiştir. Bu nedenle etkinin çok az olduğu ya da hiç olmadığı düşünülmüştür.

Mutajenite:

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

Karsinogenez:

Pregabalin ile fareler ve sıçanlar üzerinde iki yıllık karsinogenez çalışmaları yürütülmüştür. 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 değişiklikleri ve endotel hücre proliferasyonunu içermektedir. Kısa dönem ve sınırlı sayıda uzun dönem klinik veriler doğrultusunda bu trombosit değişiklikleri sıçanlarda veya insanlarda bulunmamıştır. İnsanlarla ilgili bir risk olduğu izlenimini oluşturacak bir kanıt bulunmamaktadır.

Genç sıçanlarda görülen toksisite tipleri kalitatif olarak yetişkin sıçanlarda görülenlerden farklı olmamıştır. Ancak genç sıçanlar daha hassastır. Terapötik dozlarda MSS klinik belirtileri hiperaktivite ve bruksizm ve büyümede bazı değişiklikler (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

Mikrokristalin Selüloz

Mısır Nişastası

Susuz Kolloidal Silika

Talk (E553b)

Jelatin (E441) (sığır jelatini)

Titanyum dioksit (E171)

Karmoizin (E122)

Gün batımı sarısı (FD&C sarı No. 6) (E110)

Patent mavi V

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3 Raf ömrü

24 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Kutuda, Alüminyum folyo-şeffaf PVC/PE/PVDC blisterlerde, 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

Biofarma İlaç San. ve Tic. A.Ş.

Akpınar Mah. Osmangazi Cad. No:156

Sancaktepe / İstanbul

Telefon : (0216) 398 10 63

Faks : (0216) 398 10 20

8. RUHSAT NUMARASI

255/66

9. İLK RUHSAT TARİHİ/ RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 30.12.2013

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ