

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

NORAPLUS B₁₂ 300 mg/1 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin maddeler:

Pregabalin	300 mg
B ₁₂ Vitamini	1 mg

Yardımcı maddeler:

Lesitin (Soya) (E322)	0,735 mg
Yardımcı maddeler için 6.1.'e bakınız.	

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet

Pembe renkli, oval, film kaplı tabletler.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

B₁₂ eksikliği saptanan ve gastrointestinal emilim sorunu olmayan hastalarda:

- Periferik nöropatik ağrı
- Sekonder jeneralize konvülsiyonların eşlik ettiği ya da etmediği parsiyel konvülsiyonlu yetişkin hastalarda ek tedavi olarak,
- Yaygın anksiyete bozukluğunda endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji:

NORAPLUS B₁₂ tek başına ya da yiyeceklerle birlikte oral yoldan günlük toplam pregabalin dozu 150-600 mg olacak şekilde alınır.

NORAPLUS B₁₂ aç veya tok karnına alınabilir.

Uygulama sıklığı ve süresi:

Nöropatik Ağrı

Pregabalin tedavisinin önerilen başlangıç dozu 150 mg/gün'dür. Klinik çalışmalarda 150-600 mg dozda pregabalin alan hastalarda etkinlik kanıtlanmıştır.

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

Nöropatik ağrıda B₁₂ vitamininin günde 1-4 mg alınması önerilmektedir.

Epilepsi

Pregabalin tedavisine aç ya da yok karnına günde iki kez 75 mg ile başlanması önerilir. Klinik çalışmalarda 150-600 mg/gün pregabalin alan hastalarda etkinlik kanıtlanmıştır. Pregabalinin etkinliği ilk hafta içinde görülür. Ancak, her bir hastanın yanıtına ve tolere edilebilirliğine göre doz, 1 hafta 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.

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.

Hastalar tabletlerin çiğnenmemesi ve ezilmemesi konusunda uyarılmalıdır.

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:

Böbrek yetmezliği olan hastalarda doz sınırlaması ve dikkatli kullanılması gerekmektedir.

Pregabalin sistemik dolaşımdan başlıca böbrekler yoluyla değişmemiş ilaç şeklinde atılır. Pregabalin klerensi direkt kreatinin klerensi ile doğru orantılı olduğundan böbrek fonksiyonları azalmış hastalarda doz, aşağıdaki formül kullanılarak hesaplanan kreatinin klerensine göre Tablo 1'de gösterildiği gibi azaltılmalıdır (Tablo 1) .

$$CL_{Cr} \text{ (ml/dak)} = \frac{[140 - \text{yaş (yıl)}] \times \text{ağırlık (kg)}}{72 \times \text{serum kreatinin (mg/dl)}} \quad (\times 0,85 \text{ kadın hastalar için})$$

Pregabalin plazmadan hemodiyaliz ile etkin bir şekilde uzaklaştırılır (4 saatte ilacın %50'si).

Hemodiyaliz gören hastalarda doz böbrek fonksiyonlara göre ayarlanmalıdır. Günlük doza ilaveten 4 saatlik hemodiyaliz tedavisinin hemen sonrasında ek doz uygulanmalıdır (Bkz. Tablo 1).

NORAPLUS B₁₂ dozu içeriğinde pregabalin miktarına göre aşağıdaki gibi ayarlanmalıdır.

Tablo 1. Böbrek fonksiyonlarına göre pregabalin doz ayarlaması			
Kreatinin klerensi (ml/dk)	Günlük toplam pregabalin dozu (mg/gün)*		Doz rejimi
	Başlangıç dozu (mg/gün)	Maksimum doz (mg/gün)	
≥60	150	600	Günde 2 veya 3 defa
30-60	75	300	Günde 2 veya 3 defa
15-30	25-50	150	Günde 1 veya 2 defa
< 15	25	75	Günde 1 defa
Hemodiyaliz sonrası uygulanan ek doz (mg)†			
	25	100	Tek doz‡

*Toplam günlük doz (mg/doz), doz rejimine göre bölünmelidir.

‡ Ek doz tek bir ilave dozdur

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliği olanlarda doz ayarlaması gerekli değildir (Bkz. Bölüm 5.2.).

Pediyatrik popülasyon:

NORAPLUS B₁₂'nin 18 yaş altındaki hastalarda kullanımına ilişkin hiçbir veri olmadığından, bu yaş grubunda kullanımı önerilmemektedir.

Geriatrik popülasyon:

Yaşlı hastalarda (65 yaş üstü) böbrek fonksiyonlarındaki azalmaya göre pregabalin dozu ayarlanmalıdır (Bkz. Böbrek yetmezliği).

4.3 Kontrendikasyonlar

NORAPLUS B₁₂, pregabalin, B₁₂ vitamini veya içeriğindeki herhangi bir maddeye karşı aşırı duyarlılığı olanlarda kontrendikedir.

- Leber hastalığı olanlarda kontrendikedir.
- NORAPLUS B₁₂ lesitin (soya) (E322) ihtiva eder. Fıstık ya da soyaya alerjisi olan hastalar bu tıbbi ürünü kullanmamalıdır.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Pregabalin

Mevcut klinik deneyimlere göre pregabalin tedavisi sırasında kilo alan bazı diyabet hastalarında hipoglisemik ilaç tedavisinin ayarlanması gerekebilir.

Pazarlama sonrasında anjiyoödem dahil hipersensitivite reaksiyonları bildirilmiştir. Yüz, perioral veya üst solunum yolunda şişme gibi anjiyoödem semptomları ortaya çıktığında pregabalin tedavisi hemen sonlandırılmalıdır.

Pregabalin tedavisi baş dönmesi ve uyku hali ile ilişkili bulunmuştur, bu durum yaşlı hastalarda kazara incinme (düşme) görülme oranında artışa sebep olabilir. Pazarlama sonrasında bilinç kaybı, konfüzyon ve zihinsel bozukluk da bildirilmiştir. Bu nedenle hastaların ilacın muhtemel etkilerine aşına olana kadar dikkatli olmaları önerilmektedir.

Kontrollü çalışmalarda, pregabalin ile tedavi edilen hastalarda bulanık görme oranı plasebo alanlardan daha fazla bulunmuş fakat devamlı dozlama yapılan vakaların çoğunda düzelmiştir. Oftalmolojik test yapılan klinik çalışmalarda görme keskinliğinde azalma ve görüş alanında değişim insidansı pregabalin alanlarda plasebo alanlardan daha fazla bulunmuştur. Fundoskopik değişim insidansı ise plasebo alanlarda daha yüksek bulunmuştur.

Pazarlama sonrasında görme kaybı, bulanık görme gibi birçoğu geçici görsel advers reaksiyonlar bildirilmiştir. Pregabalin tedavisinin sonlandırılması görsel semptomların düzelmesini veya iyileşmesini sağlayabilir.

Böbrek yetmezliği vakaları bildirilmiştir ve pregabalinin bırakılmasıyla hastanın eski haline geri döndüğü belirtilmiştir.

Pregabalin ek tedavisiyle nöbet kontrolü sağlandığında pregabalin monoterapisine geçilmesi için eş zamanlı kullanılan antiepileptik tıbbi ürünlerin kesilmesine ilişkin yeterli veri bulunmamaktadır.

Kısa ve uzun süreli pregabalin tedavisinin bırakılmasından sonra bazı hastalarda tedavinin bırakılmasıyla ilgili semptomlar ortaya çıkmıştır. Bildirilen semptomlar şunlardır: uykusuzluk, baş ağrısı, bulantı, diyare, grip sendromu, sinirlilik, depresyon, ağrı, terleme ve baş dönmesi. Hasta tedavi başlangıcında bu durum hakkında bilgilendirilmelidir.

Pregabalin kullanımı sırasında veya pregabalin kullanımının bırakılmasından kısa bir süre sonra status epileptikus ve tonik-klonik nöbetleri (grand mal) içeren konvülsiyonlar ortaya çıkabilir.

Uzun süreli pregabalin tedavisinden sonra tedavinin bırakılmasına ilişkin semptomların insidansı ve şiddetinin dozla ilişkili olabileceğini belirten veriler bulunmaktadır.

Pazarlama sonrasında pregabalin alan bazı hastalarda konjestif kalp yetmezliği bildirilmiştir. Bu reaksiyonlar çoğunlukla nöropatik endikasyonlar için pregabalin tedavisi alan kardiyovasküler yetmezliği olan yaşlı hastalarda görülmüştür. Pregabalin bu hastalarda dikkatle kullanılmalıdır. Pregabalin tedavisinin bırakılması reaksiyonları düzeltebilir.

Omurilik hasarı nedeniyle gelişen santral nöropatik ağrı tedavisinde genel olarak advers olaylar ve özellikle uyku hali olmak üzere santral sinir sistemiyle ilişkili advers olay insidansı artmıştır. Bu durumun tedavisi için eş zamanlı verilmesi gereken ilaçların (örn. antispastisite ilaçları) ilave etkisiyle ilgili olabilir. Bu endikasyon için pregabalin verildiğinde bu durum göz önünde bulundurulmalıdır.

Solunum Depresyonu

Pregabalin kullanımına bağlı olarak şiddetli solunum depresyonu raporları bildirilmiştir. Solunum fonksiyonu kısıtlı hastalar, solunumla ilgili hastalığı veya nörolojik hastalığı olanlar, böbrek yetmezliği olanlar, eşzamanlı santral sinir sistemi depresanı kullananlar ve yaşlılarda bu advers reaksiyonun daha şiddetli yaşanması riski vardır. Bu hastalarda doz ayarlaması gerekebilir (bkz.bölüm 4.2).

Antiepileptik ilaçlarla tedavi edilen hastalarda intihar düşüncesi ve davranışları bildirilmiştir. Antiepileptik ilaçlar yapılan randomize kontrollü çalışmaların meta analizinde de intihar düşüncesi ve davranış riskinde hafif artış görülmüştür. Riskte bu artışın mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte mevcut veriler pregabalin kullanımıyla riskte artma potansiyelini dışlamamaktadır. Bu nedenle hastalar intihar düşüncesi ve davranışları açısından dikkatle izlenmelidir ve uygun tedavi düşünülmelidir. Hastalara (ve hastanın bakımından sorumlu kişi) intihar düşünce ve davranış belirtileri ortaya çıktığında tıbbi yardım almaları önerilmelidir.

Pregabalinin, opioid analjezikler gibi konstipasyon oluşturma potansiyeli taşıyan ilaçlarla birlikte alındığında, azalmış alt gastrointestinal kanal fonksiyonu (örn: bağırsak obstrüksiyonu, paralitik ileus, konstipasyon) ile ilişkili vakalar olduğuna dair pazarlama sonrası raporlar mevcuttur. Pregabalin ve opioidler kombinasyon halinde kullanılacağı zaman, konstipasyonu engellemek için önlemler alınması düşünülebilir (özellikle kadın hastalar ve yaşlılarda).

Pregabalin ile ilgili olarak kötüye kullanım vakaları bildirilmiştir. Maddeleri kötüye kullanım hikayesi olan hastalarda önlem alınmalı ve hasta pregabalin kötüye kullanım semptomları açısından izlenmelidir.

Ensefalopati vakaları çoğunlukla, ensefalopatiyi hızlandırabilecek altta yatan rahatsızlıkların eşlik ettiği hastalarda bildirilmiştir.

B₁₂ vitamini:

B₁₂ vitamini, omuriliğin subakut dejenerasyonunu maskeleyebileceğinden, tam bir teşhis konmadan kullanılmamalıdır. Kanda B₁₂ vitamini konsantrasyonunun yüksek olduğu ptik nöropatilerde kullanılması uygun değildir.

B₁₂ vitamini uygulanması esnasında enfeksiyon, üremi, folik asit veya demir eksikliğinin ortaya çıkışı ile kemik iliğini suprese edici etkileri olan ilaçların (kloramfenikol) kullanılması siyanokobalamine karşı terapötik cevabı azaltabilir. Ağır anemi ve doku anoksisi olan hastalarda ve yaşlılarda acil önlemler gerekebilir. Bunlarda kan transfüzyonu, yüksek dozda B₁₂ ve folik asit tedavisi derhal uygulanmalıdır.

Hamilelikteki B₁₂ vitamini eksikliği olduğu kanıtlanmamışsa kullanılmamalıdır. Hamilelikte ve emziren annelerde tavsiye edilen günlük B₁₂ vitamini dozu 2,2 ve 2,6 mcg'dır. B₁₂ vitamini anne sütüne geçer.

Bu tıbbi ürün lesitin (Soya yağı) ihtiva eder. Fıstık ya da soyaya alerjisi olan hastalar bu tıbbi ürünü kullanmamalıdır.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Pregabalin idrarla büyük oranda değişmeden atıldığı (idrarda dozun <%2'si metabolittir), insanlarda ihmal edilebilir düzeyde metabolize olduğu, in vitro ortamda ilaç metabolizmasını inhibe etmediği ve plazma proteinlerine bağlanmadığı için farmakokinetik etkileşim oluşturmaması veya etkileşime girmesi beklenmemektedir.

İn vivo çalışmalarda pregabalin ile fenitoin, karbamazepin, valporik asit, lamotrigin, gabapentin, lorazepam, oksikodon veya etanol arasında klinik açıdan anlamlı farmakokinetik etkileşim saptanmamıştır. Popülasyon farmakokinetiği analizinde oral antidiyabetikler, diüretikler, insülin, fenobarbital, tiagabin ve topiramatin pregabalin klerensi üzerinde klinik açıdan anlamlı bir etkisinin olmadığı görülmüştür.

Pregabalinin oral kontraseptifler noretisteron ve/veya etinil östradiol ile eş zamanlı olarak verilmesi her iki maddenin de kararlı durum farmakokinetiklerini etkilememiştir.

Pregabalin etanol ve lorazepamın etkisini güçlendirebilir. Kontrollü klinik çalışmalarda oksikodon, lorazepam veya etanol ile eş zamanlı olarak çoklu doz pregabalin uygulaması solunum üzerinde klinik açıdan önemli bir etki oluşturmamıştır. Pazarlama sonrasında pregabalin ve diğer santral sinir sistemini baskılayıcı ilaçları alan hastalarda solunum yetmezliği ve koma bildirilmiştir. Pregabalinin oksikodonun yol açtığı bilişsel ve motor fonksiyon bozukluğa katkı sağladığı düşünülmektedir.

Yaşlı gönüllülerde spesifik farmakodinamik etkileşim çalışması yürütülmemiştir. Etkileşim çalışmaları sadece yetişkinlere yürütülmüştür.

Aşırı miktarda iki haftadan uzun süre alkol alımı veya aminosalisilatlar veya kolsişin, özellikle aminoglikozidlerle kombinasyonu gastrointestinal kanaldan B₁₂ vitamini absorpsiyonunu azaltabilir; bu tedavileri alan hastalarda B₁₂ vitamini gereksinimi artar.

Antibiyotikler, serum ve eritrosit B₁₂ vitamini konsantrasyonu mikrobiyolojik ölçüm metodunu etkileyebilir ve yalancı düşük sonuçlara neden olabilir.

Yüksek ve devamlı folik asit dozları kanda B₁₂ vitamini konsantrasyonunu düşürebilir.

Alkol B₁₂ vitamininin emilimini azaltır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik Kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

NORAPLUS B₁₂ kullanımı sırasında etkili doğum kontrol önlemleri alınmalıdır.

Gebelik dönemi

NORAPLUS B₁₂ içeriğindeki pregabalin ile hayvanlarda yapılan çalışmalarda üreme toksisitesi saptanmıştır. İnsanlar için potansiyel risk bilinmemektedir. Bu nedenle NORAPLUS B₁₂ açıkça gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

Pregabalinin insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir ancak sıçanların sütünde saptanmıştır. Bu nedenle NORAPLUS B₁₂ emzirme döneminde kullanılmamalıdır.

Üreme yeteneği/ Fertilite

Veri mevcut değildir.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

NORAPLUS B₁₂ baş dönmesi ve uyku hali oluşturabilir ve bu nedenle, araç ve makine kullanımı becerisini etkileyebilir.

4.8 İstenmeyen etkiler

Pregabalin

Pregabalin klinik programı kapsamında 8900'ün üzerinde hasta pregabalin tedavisi görmüş ve bunların 5600'den fazlası çift kör plasebo kontrollü çalışmalarda yer almıştır. En sık bildirilen advers reaksiyonlar baş dönmesi ve uyku halidir. Advers reaksiyonlar çoğunlukla hafif-orta derecelidir. Tüm kontrollü çalışmalarda advers reaksiyonlar nedeniyle çalışmayı bırakma oranı pregabalin grubunda %12, plasebo grubunda %5 olarak bulunmuştur.

Aşağıdaki tabloda plasebodan daha fazla görülen advers reaksiyonlar sıklığa göre sıralanmıştır:

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).

Listelenen advers reaksiyonlar altta yatan hastalık ve/veya eş zamanlı kullanılan ilaçlarla da ilişkili olabilir. Pazarlama sonrasında bildirilen reaksiyonlar sıklığı bilinmeyenler olarak dahil edilmiştir.

Enfeksiyon ve enfestasyonlar

Yaygın: Nazofarenjit

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Nötropeni

Bilinmiyor Polisitemia vera

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Hipersensitivite

Seyrek: Anjiyoödem, alerjik reaksiyonlar

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın: İştah artışı

Yaygın olmayan: Anoreksi, hipoglisemi

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın: Öfori hali, konfüzyon, irritabilite, libido azalması, dezoryantasyon, uykusuzluk

Yaygın olmayan: Halüsinasyon, panik atak, huzursuzluk, ajitasyon, depresyon, sıkıntı, ruh hali değişikliği, artmış duygu durum, agresyon, benlik yitimi, kelime bulma zorluğu, anormal rüya, libido artması, anorgazmi, apati

Seyrek: Disinhibisyon (Şartlı refleks yitimi)

Sinir sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Baş dönmesi, uyku hali, baş ağrısı

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

Yaygın olmayan: Senkop, sersemlik, miyoklonus, bilinç kaybı, psikomotor hiperaktivite, agüzi (tat alma duyusunu kaybetme), diskinezi (istemli hareketlerin bozulması), postural baş dönmesi, aşırı titreme, nistagmus, bilişsel bozukluk, zihinsel bozukluk, konuşma bozukluğu, reflekslerde azalma, hiperestezi, yanma hissi, halsizlik

Seyrek: Konvülsiyon, parozmi (koku alma duyusunun bozulması), hipokinezi, disgrafi

Bilinmiyor: Anksiyete, sinirlilik hali

Göz hastalıkları

Yaygın: Bulanık görme, diplopi

Yaygın olmayan: Periferik görme kaybı, görme bozuklukları, gözlerde şişme, görüş alanı bozukluğu, görsel keskinlikte azalma, gözlerde ağrı, görüş zafiyeti, fotopsi, göz kuruluğu, gözyaşı salgısında artma, gözlerde iritasyon

Seyrek: Görme kaybı, keratit, osilopsi, görsel derinlik algısında değişme, göz bebeğinin anormal büyümesi (midriyazis), şaşılık, görsel parlaklık

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Yaygın: Vertigo

Yaygın olmayan: Hiperakuzi

Kardiyak hastalıklar

Yaygın olmayan: Taşikardi, birinci dereceden atriyoventriküler blok, sinüs bradikardisi, konjestif kalp yetmezliği

Seyrek: QT uzaması, sinüs taşikardisi, sinüs aritmisi

Bilinmiyor: Periferik vasküler tromboz

Vasküler hastalıklar

Yaygın olmayan: Kızarma, sıcak basması, hipotansiyon, hipertansiyon, periferik soğukluk

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Yaygın olmayan: Dispne, epistaksis, öksürük, burun tıkanıklığı, rinit, horlama, burunda kuruluk

Seyrek: Pulmoner ödem, boğazda baskı hissi

Bilinmiyor: Solunum depresyonu

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Kusma, bulantı, ağız kuruluğu, konstipasyon, diyare, gaz, abdominal şişkinlik

Yaygın olmayan: Gastroözofageal reflü hastalığı aşırı tükürük salgısı, oral hipoestezi

Seyrek: Assit, pankreatit, dilde şişme, disfaji

Bilinmiyor: Dispepsi, glossit

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın olmayan: Papüler döküntü, ürtiker, aşırı terleme, kaşıntı

Seyrek: Steven Johnson sendromu, soğuk ter, inflamatuvarlı akne oluşumu veya alevlenmesi, folikülit oluşumu veya alevlenmesi

Bilinmiyor: Geçici ekzantem

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın: Kas krampları, artralji, sırt ağrısı, uzuvlarda ağrı, servikal spazm

Yaygın olmayan: Kas seğirmesi, eklemlerde şişme, miyalji, boyun ağrısı, kas katılığı
Seyrek, Rabdomiyoliz
Bilinmiyor: Artrit

Böbrek ve idrar hastalıkları

Yaygın olmayan: İdrarını tutamama, dizüri
Seyrek: Böbrek yetmezliği, oligüri, idrar tutulumu (retansiyonu)

Üreme sistemi ve meme hastalıkları

Yaygın: Erektile disfonksiyon
Yaygın olmayan: Ejakülasyonda gecikme, cinsel disfonksiyon bozukluğu, dismenore, göğüs ağrısı
Seyrek: Amenore, meme akıntısı, meme hipertrofisi, jinekomasti

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları

Yaygın: Yürüyüşte anormallik, düşme, sarhoşluk hissi, anormal hissetme, yorgunluk, periferik ödem, ödem
Yaygın olmayan: Yaygın ödem, yüzde ödem, göğüs sıkışması, ağrı, pireksi, asteni, susama, titreme

Araştırmalar

Yaygın: Kilo artışı
Yaygın olmayan: Kan kreatinin fosfokinaz seviyesinde yükselme, alanin aminotransferaz seviyesinde yükselme, aspartat aminotransferaz seviyesinde yükselme, kan glukozunda yükselme, trombosit sayımında azalma, kan kreatininde artma, kan potasyumunda düşme, kilo kaybı
Seyrek: Lökosit sayısında azalma

Uzun veya kısa süreli pregabalin tedavisi sonlandırıldığında bazı hastalarda tedavinin sonlandırılmasıyla ilişkili semptomlar görülmüştür. Bunlar arasında uykusuzluk, baş ağrısı, bulantı, anksiyete, diyare, grip sendromu, konvülsiyon, sinirlilik, depresyon, ağrı, terleme ve baş dönmesi yer almıştır.

Tedavi başlangıcında hasta bu durum hakkında bilgilendirilmelidir.

Uzun süreli pregabalin tedavisinden sonra tedavinin bırakılmasına ilişkin semptomların insidansı ve şiddetinin dozla ilişkili olabileceğini belirten veriler bulunmaktadır.

B₁₂ vitamini

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).

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: Polisitemia vera

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: Aşırı duyarlılık reaksiyonları

Sinir sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: Yürümede bozukluk, asteni, anksiyete, baş dönmesi, hipoestezi, koordinasyon bozukluğu, sinirlilik hali, parestezi, baş ağrısı

Kardiyak hastalıkları

Bilinmiyor: Konjestif kalp yetmezliği, periferik vasküler tromboz

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Bilinmiyor: Dispne, pulmoner ödem

Gastrointestinal hastalıklar

Bilinmiyor: Dispepsi, bulantı, kusma, hafif geçici diyare, glossit

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Seyrek: İnflamatuvarlı akne oluşumu veya alevlenmesi, folikülit oluşumu veya alevlenmesi

Bilinmiyor: Kaşıntı, geçici ekzantem

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Bilinmiyor: Artrit, sırt ağrısı ve miyalji

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Bilinmiyor: Vücutta şişme, sırt ağrısı, genel ağrı

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: 0800 314 00 08; Faks: 0312 218 35 99)

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Pregabalin ile 15 g'a kadar olan dozlarda beklenmeyen bir advers reaksiyon bildirilmemiştir. Pazarlama sonrasında pregabalin ile doz aşımında en sık bildirilen yan etkiler uyku hali, zihin karışıklığı, ajitasyon ve huzursuzluktur.

Doz aşımı durumunda suda çözünen vitaminler idrarla atılır. Acil durumlar için bir prosedür veya antidot yoktur.

NORAPLUS B₁₂ ile doz aşımının tedavisinde genel destekleyici önlemler alınmalı, gerekirse hemodiyalize de başvurulmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grubu: Pregabalin

ATC kodu: N02BF02

Pregabalin

Yapılan in vitro çalışmalar, pregabalinin santral sinir sistemindeki (SSS) voltaja duyarlı kalsiyum kanallarının yardımcı altünitesine (α_2 - δ proteini) bağlanarak [³H]-gabapentinin yerini aldığını göstermektedir. Elde edilen kanıtlar, hayvan modellerinde analjezik ve antikonvülsan etki için pregabalinin α_2 -d bölgesine bağlanması gerektiğini göstermektedir. Buna ek olarak, pregabalinglutamat, noradenalin ve P maddesi dahil olmak üzere çok sayıda nörotransmitterin salınımını da azaltmaktadır. Bu etkinin 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; metabolik şekilde GABA'ya veya bir GABA agonistine dönüştürülmez; GABA geri alınımını veya yıkımını inhibe etmez.

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

B₁₂ vitamini

B₁₂ vitamini organizmada metionin, timidin, protoporfirin biyosentezini aktive eder ve nükleoprotein ile hemoglobinin yapılmasında katalizör vazifesi görerek eritropoezitemin etmektedir. Bu etkilerinden dolayı, pernisiyöz anemi ile hiperkrom makrositer anemide tabloyu süratle düzeltmektedir. Nükleoproteinlerin sentezindeki rolü ve lipid metabolizmasındaki etkinliği dolayısıyla nöronların disfonksiyonunda ve miyelin tabakasının rejenerasyonunda çok önemli bir yeri olan B₁₂ vitamini nöropatilerde başarı ile kullanılmaktadır. Yüksek dozda B₁₂ vitamini, siyatik ve trigeminus nevraljisi gibi nörolojik endikasyonlarda kullanılmaktadır.

Klinik alışmalar

Nöropatik Ağrı

Diyabetik nöropati, post herpetik nöralji ve omurilik hasarında etkinliğı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Diğer nöropatik ağrı modellerinde etkinliğı çalışılmamıştır.

Pregabalin, 10 kontrollü klinik çalışmada incelenmiş ve günde iki ve üç defa pregabalin verilen doz rejimlerinin genel etkinlik ve güvenlik profilleri benzer bulunmuştur.

12 haftaya kadar süren klinik çalışmalarda hem periferik hem de santral nöropatik ağrı birinci hafta içerisinde azalmış ve tüm tedavi süresince ağrıdaki bu azalma korunmuştur.

Periferal nöropatik ağrılı hastalarda yürütölen klinik çalışmalarda pregabalin tedavisi alan hastaların %35'i ve plasebo alan hastaların %18'inin ağrı skorunda %50 oranında düzelme saptanmıştır. Uyku hali gözlenmeyen hastalardan pregabalin alanların %33'ü, plasebo alanların %18'inde de böyle bir düzelme görölmüştür. Uyku hali gözlemlenen hastalarda ise yanıt oranı pregabalin grubunda %48, plasebo grubunda ise %16 olarak bulunmuştur.

Kontrollü klinik çalışmalarda pregabalin alan hastaların %22'si, plasebo alanların %7'sinde santral nöropatik ağrıda %50 düzelme saptanmıştır.

Epilepsi

Pregabalin günde iki veya üç defa dozlama yapılan 12 haftalık 3 kontrollü klinik çalışmada incelenmiştir. Günde iki ve üç defa dozlamanın genel etkinlik ve güvenlik profilleri benzer bulunmuştur.

Birinci haftada nöbet sıklığında azalma saptanmıştır.

Yaygın Anksiyete Bozukluğu

Pregabalin 4-6 hafta süreli 6 kontrollü çalışmada, yaşlılarda 8 haftalık bir çalışmada ve 6 aylık relaps önleme fazı olan uzun süreli relaps önleme çalışmasında incelenmiştir.

Hamilton Anksiyete Derecelendirme Skalası (HAM-A) kullanılarak yapılan değerlendirmede birinci haftada yaygın anksiyete bozukluğu semptomlarında hafifleme görölmüştür.

Kontrollü klinik çalışmalarda (4-8 haftalık) pregabalin tedavisi alan hastaların %52'sinde ve plasebo alanların %38'inde başlangıca göre toplam HAM-A skorunda %50 oranında düzelme görölmüştür.

Kontrollü çalışmalarda pregabalin ile tedavi edilen hastalarda plaseboya kıyasla daha yüksek oranda bulanık görme bildirilmiş, bununla birlikte çoğı vakada dozlamanın sonlandırılmasıyla düzelmiştir. Klinik çalışmalarda 3600'ün üstünde hastaya oftalmolojik test uygulanmıştır. Bu hastalarda görme keskinliğı pregabalin alanların %6,5, plasebo alanların %4,8'sinde azalmıştır. Pregabalin alan hastaların %12,4'ünde ve plasebo alanların %11,7'sinde görüş alanında değışim gözlenmiştir. Pregabalin alan hastaların %1,7'si ve plasebo alanların %2,1'inde fundoskopik değışiklikler gözlenmiştir.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Pregabalinin kararlı durum farmakokinetik özellikleri sağlıklı gönüllülerde, antiepileptik ilaç alan epilepsili hastalarda ve kronik ağrısı olan hastalarda benzer bulunmuştur.

Emilim:

Pregabalin

Pregabalin aç karnına uygulandığında hızla emilir ve hem tek hem de çoklu doz uygulamasından 1 saat sonra maksimum plazma konsantrasyonlarına ulaşır. Pregabalinin oral biyoyararlanımı ≥ 90 olup dozdan bağımsızdır. Tekrarlı doz uygulaması sonrasında kararlı duruma 24-48 saat içinde ulaşır. Pregabalinin emilim hızı besinlerle birlikte alındığında düşer ve C_{maks} 'ta yaklaşık %25-30 bir azalmayla ve T_{maks} 'ta ise yaklaşık 2,5 saatlik gecikme görülür. Bununla beraber, pregabalinin besinlerle birlikte alınmasının pregabalinin emilim miktarı üzerinde klinik açıdan anlamlı bir etkisi bulunmamaktadır.

B₁₂ vitamini

B₁₂ vitaminin gastrointestinal kanaldan absorpsiyonu gastrik mukozadan yeterli düzeyde intrinsik faktör salgılanmasına bağlıdır. Omeprazol ve lansoprazol gibi ilaçlar gastrik asit ve pepsin salgılanmasını zayıflatığından dolayı B₁₂ vitamininin absorpsiyonunu etkilemektedir.

Dağılım:

Pregabalin

Preklinik çalışmalarda pregabalinin sıçanlar, fareler ve maymunlarda kan beyin bariyerini aştığı gösterilmiştir. Sıçanlarda pregabalinin plasentayı aştığı ve emziren ratlarda süte geçtiği belirlenmiştir. İnsanlarda oral pregabalin uygulaması sonrasında görülen dağılım hacmi 0,56 l/kg'dır. Pregabalin plazma proteinlerine bağlanmaz.

B₁₂ vitamini

Diyetle alınan B₁₂ vitamini proteinlere yüksek oranda bağlanmaktadır ve absorpsiyondan önce proteoliz ve gastrik asitle proteinden ayrılmaktadır. Serbest B₁₂ vitamini midede intrinsik faktöre bağlanmaktadır. İntrinsik faktör, gastrik mukozadan salgılanan, vitaminin gastrointestinal yoldan aktif absorpsiyonu için gerekli glikoprotein yapıda bir maddedir. B₁₂ vitamini-intrinsik faktör kompleksi ince barsağa geçerek ileumdaki reseptörlere bağlanmaktadır. Bu kompleks kalsiyum ve pH>6 olduğu ortamlarda reseptörlere tutunmaktadır. Oral uygulama sonucu B₁₂ vitamini absorpsiyonunun düşük oluşu mide veya ileumun yapısal veya fonksiyonel bir bozukluğundan kaynaklanıyor olabilir. Pernisyöz anemili hastalarda eş zamanlı intrinsik faktör uygulamasıyla B₁₂ vitamininin absorpsiyon derecesi artmaktadır. Plazma doruk konsantrasyonlarına 8-12 saatte ulaşmaktadır. 450 pg/ml'lik ortalama normal plazma konsantrasyonlarında normal serum B₁₂ düzeyi 200-900 pg/ml olarak kaydedilmiştir. Serum B₁₂ vitamin konsantrasyonunun <200 pg/ml olması B₁₂ eksikliğini, <100 pg/ml olması ise megalastik anemi veya nörolojik hasar olduğunu

işaret etmektedir. B₁₂ vitamini karaciğer, kemik iliği ve plasenta dahil diğer dokularda dağılım göstermektedir. Sağlıklı bir bireyin vücudunda depo edilebileceği B₁₂ vitamini miktarı 1-11 mg arasındadır. %50-90 oranında karaciğerde depolanmaktadır.

Metabolizma:

Pregabalin

Pregabalin insanlar ihmal edilebilir düzeyde metabolize olur. Radyoaktif işaretli pregabalin uygulaması sonrasında idrardaki radyoaktivitenin yaklaşık %98'i değişmemiş pregabalindir. Pregabalinin idrarda bulunan ana metaboliti olan N-metillenmiş türevi dozun %0,9'unu oluşturur. Preklinik çalışmalarda pregabalinin S-enantiomerinin R-enantiomerine rasemizasyonu görülmemiştir.

B₁₂ vitamini

B₁₂ vitamininin karaciğerde koenzim formuna dönüştürülerek vücutta bu formuyla depo edildiği düşünülmektedir.

Eliminasyon:

Pregabalin

Pregabalin sistemik dolaşımdan başlıca böbrekler yoluyla değişmeden atılır. Pregabalinin ortalama eliminasyon yarı ömrü 6.3 saattir. Pregabalinin plazma ve renal klerensi kreatinin klerensi ile doğru orantılıdır. Böbrek fonksiyonlarında azalma olan ya da hemodiyaliz gören hastalarda doz ayarlaması gereklidir (Bkz. Bölüm 4.2).

B₁₂ vitamini

Günde <0,25 mg'den düşük bir miktar B₁₂ vitamininin idrarla atıldığı tahmin edilmektedir.

Doğrusallık / Doğrusal Olmayan Durum:

Pregabalin

Pregabalinin farmakokinetiği, önerilen günlük doz aralığında lineerdir. Pregabalinin farmakokinetik özellikleri kişiler arasında minimum düzeyde değişkenlik gösterir (<%20). Çoklu doz farmakokinetiği tekli doz verilerinden tahmin edilebilir.

B₁₂ vitamini

Veri mevcut değildir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Cinsiyet:

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

Geriatrik popülasyon (65 yaş üstü):

Pregabalin klerensi yaş ilerledikçe azalma eğilimi gösterir. Pregabalinin oral klerensindeki azalma, yaşın ilerlemesine bağlı olarak kreatinin klerensinde meydana gelen değişikliklerle uyumludur. Yaşa bağlı olarak renal fonksiyonları azalan hastalarda pregabalin dozunun azaltılması gerekebilir.

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 %50 oranında düşmüştür). Böbrek ana atılım yolu olduğu için, böbrek yetmezliği olan hastalarda dozun azaltılması ve hemodiyalizin ardından ilave doz uygulaması gereklidir.

Karaciğer yetmezliği:

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

5.3 Klinik öncesi güvenlik verileri

Hayvanlarda yürütülen konvansiyonel güvenlik farmakolojisi çalışmalarında klinik olarak ilişkili dozlarda pregabalinin iyi tolere edilmiştir. Sıçanlarda ve maymunlarda yürütülen tekrarlı doz toksisite çalışmalarında hipoaktivite, hiperaktivite ve ataksi dahil olmak üzere SSS üzerinde etkiler görülmüştür. Yaşlanmış albino sıçanlara insanlar için önerilen maksimum klinik dozun ≥ 5 misli dozlar uzun süreli uygulandığında retinal atrofi insidansı artmıştır.

Pregabalin fare, sıçan veya tavşanlarda teratojen değildir. Sıçan ve tavşanlarda insan maruziyetinin üstünde maruziyette fetal toksisite gözlenmiştir. Prenatal/postnatal toksisite çalışmalarında, insanlar için önerilen maksimum dozun >2 misli maruziyette pregabalin yavrularda gelişimsel toksisiteyi indüklemiştir.

Yapılan bir dizi in vitro ve in vivo testte pregabalin genotoksik bulunmamıştır.

Sıçanlarda ve farelerde iki yıllık karsinojenite çalışmaları yürütülmüştür. Önerilen maksimum klinik doz olan 600mg/gün uygulamasının ortalama maruziyetinin 24 misli maruziyette ratlarda tümör oluşumu gözlenmemiştir. Farelerde insanlarda ortalama maruziyete eş maruziyette tümör insidansında artış görülmemiş fakat daha yüksek maruziyette hemanjiyosarkom insidansında artış gözlenmiştir. Pregabalinin tümör oluşumunu indüklediği genotoksik olmayan mekanizmada platelet değişiklikleri ve ilişkili endotel hücre proliferasyonu rol oynar. Bu platelet değişiklikleri

insanlar veya ratlarda kısa süreli ve sınırlı sayıda uzun süreli klinik verilerde bulunmamaktadır. İnsanlarda riski gösteren kanıt bulunmamaktadır.

Yavru sıçanlarda toksisite tipleri yetişkin ratlarda görülenlerden kalitatif olarak farklı değildir. Bununla birlikte yavru sıçanlar daha hassastır. Terapötik maruziyetlerde hiperaktivite ve bruksizmin SSS klinik belirtileri ve bazı gelişim değişikliklerine ilişkin kanıtlar bulunmuştur. İnsanlar için terapötik dozların 5 misli dozlarda östrus döngüsü üzerine etkiler gözlenmiştir. İnsanlar için terapötik maruziyetin >2 misli maruziyette yavru sıçanlarda 1-2 hafta sonra işitsel irkilme cevabında azalma görülmüştür. Dokuz hafta sonra bu etki görülmemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Mikrokristalin selüloz
Sodyum nişasta glikolat
Povidon
Talk
Magnezyum stearat
Opadry Pink 85G34784*

* içeriği;

- PVA
- Titanyum dioksit (E171)
- Polietilen glikol
- Lesitin (soya) (E322)
- Kırmızı demir oksit (E172ii)
- İndigo karmin (E132)
- Talk

6.2 Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3 Raf ömrü

24 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

56 film kaplı tablet, PVC–PVDC Şeffaf Alüminyum blister ambalaj içerisinde, karton kutuda kullanma talimatı ile beraber ambalajlanır.

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

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

7. RUHSAT SAHİBİ

Neutec İlaç San. Tic. A.Ş.

Esenler / İSTANBUL

Tel : 0850 201 23 23

Faks : 0212 481 61 11

e-mail : bilgi@neutec.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

2023/339

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi : 28.08.2023

Ruhsat yenileme tarihi :

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ