

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ZAGERA 300 mg sert kapsül

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde: Pregabalin 300 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Oral kullanım için sert kapsül.

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

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

Nöropatik ağrı

ZAGERA periferik nöropatik ağrıda endikedir.

Epilepsi

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

Yaygın anksiyete bozukluğu

ZAGERA 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

ZAGERA 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

ZAGERA 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.

ZAGERA 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. Bölüm 5.2), renal fonksiyonları yetersiz hastalarda doz, Tablo 1'de gösterildiği şekilde, aşağıdaki formül kullanılarak kreatinin klerensine (CL_{Cr}) göre bireyselleştirilmelidir.(bkz. Bölüm 5.2)

$$CL_{Cr}(ml/dak) = \left(\frac{1,23 [140 - \text{yaş (yıl)}] \times \text{ağırlık (kg)}}{\text{serum kreatinin } (\mu\text{mol/L})} \right) \times 0,85 \text{ kadın hastalar için}$$

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(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)

Pediyatrik popülasyon:

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

Geriyatrik popülasyon (≥65 yaş):

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)

4.3 Kontrendikasyonlar

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

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Diyabet hastaları

Şimdiye kadarki klinik deneyimlere göre, pregabalin tedavisi nedeniyle kilo artışı görülen diyabet hastalarında, hipoglisemik ilaçların dozu tekrar gözden geçirilmelidir.

Aşırı duyarlılık reaksiyonları

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.

Şiddetli kutanöz advers reaksiyonlar (SCAR'lar)

Pregabalin tedavisi ile ilişkili olarak, yaşamı tehdit edici veya ölümcül olabilen Stevens-Johnson sendromu (SJS) ve toksik epidermal nekroliz (TEN) gibi SCAR'lar nadiren bildirilmiştir. Reçete sırasında hastalar belirti ve semptomlar konusunda bilgilendirilmeli ve cilt reaksiyonları açısından yakından izlenmelidir. Bu reaksiyonları düşündüren belirti ve semptomlar ortaya çıkarsa, pregabalin derhal kesilmeli ve uygun olan alternatif bir tedavi düşünülmelidir.

Baş dönmesi, uykusuzluk, bilinç kaybı, konfüzyon ve zihinsel bozukluk

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.

Görme ile ilgili etkiler

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 (bkz. Bölüm 5.1).

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

Renal bozukluklar

Böbrek yetmezliği vakaları bildirilmiştir ve bazı vakalarda pregabalinin kesilmesi bu advers reaksiyonun geri dönüşümlü olduğunu göstermiştir.

Eşlik eden antiepileptik tıbbi ürünlerin kesilmesi

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

Yoksunluk semptomları

Pregabalinle kısa veya uzun dönem tedavinin kesilmesinden sonra, bazı hastalarda yoksunluk semptomları görülmüştür. Bu semptomlar:

Uykusuzluk, baş ağrısı, bulantı, ishal, grip benzeri semptomlar, anksiyete, sinirlilik, depresyon, ağrı, konvülsiyon, 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, yoksunluk semptomlarının sıklığı ve şiddetinin pregabalin dozuyla ilişkili olabileceğini göstermektedir.

Konjestif kalp yetmezliği

Pazarlama sonrası raporlarda, pregabalin alan bazı hastalarda konjestif kalp yetmezliğinin geliştiği rapor edilmiştir. Bu etkiler çoğunlukla, nöropatik bir endikasyon için pregabalin tedavisi gören kardiyovasküler sorunu olan yaşlı hastalarda görülür. Bu hastalarda pregabalin dikkatle kullanılmalıdır (bkz. Bölüm 4.8). Pregabalinin kesilmesi ile semptomlar iyileşebilir.

Omurilik yaralanmasına bağlı merkezi nöropatik ağrı tedavisi

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.

Solunum depresyonu

Pregabalin kullanımına bağlı olarak şiddetli solunum depresyonu bildirilmiştir. Solunum fonksiyonu risk altında olan, solunum veya nörolojik hastalığı, böbrek yetmezliği, eşzamanlı MSS depresan kullanımı olan hastaların ve yaşlıların, bu ciddi advers reaksiyonu yaşama riski daha yüksek olabilir. Bu hastalarda doz ayarlaması gerekebilir (bkz. Bölüm 4.2).

İntihar düşüncesi ve davranışı

Çeşitli endikasyonlarda, antiepileptik ilaçlarla tedavi edilen hastalarda intihar düşüncesi ve davranışı bildirilmiştir. Antiepileptik ilaçların randomize plasebo kontrollü çalışmalarının bir meta-

analizinde, intihar düşüncesi ve davranış riskinde az da olsa artış olduğu gözlenmiştir. Bu riskin mekanizması bilinmemektedir.

Pazarlama sonrası deneyimde pregabalin ile tedavi edilen hastalarda intihar düşüncesi ve davranışı vakaları gözlenmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Birey içi kontrollü çalışma tasarımı kullanan bir epidemiyolojik çalışma (Bir bireyde tedavi periyotlarını tedavi edilmeyen periyotlarla karşılaştırmak), pregabalin ile tedavi edilen hastalarda yeni başlayan intihar davranışı ve intihar nedeniyle ölüm riskinin arttığına dair kanıtlar göstermiştir.

İntihar düşüncesi veya davranışı belirtileri ortaya çıkarsa, hastalara (ve hasta bakıcıları) tıbbi yardım almaları tavsiye edilmelidir. Hastalar intihar düşüncesi ve davranışları açısından izlenmeli ve uygun tedavi düşünülmelidir. İntihar düşüncesi ve davranışı durumunda pregabalin tedavisinin kesilmesi düşünülmelidir.

Alt gastrointestinal sistem fonksiyonunun azalması

Pazarlama sonrası deneyimlerde, pregabalinin opioid analjezikler gibi konstipasyon yapma potansiyel 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).

Opioidlerle birlikte kullanım

MMS depresyonu riski nedeniyle opioidlerle birlikte pregabalin reçete edilirken dikkatli olunması önerilir (bkz. Bölüm 4.5). Opioid kullananlar ile yapılan bir vaka kontrol çalışmasında opioidle birlikte pregabalin alan hastaların, sadece opioid kullanımına kıyasla opioid ilişkili ölüm riski daha fazla olmuştur (düzeltilmiş odds oranı [DOO], 1,68 [%95 GA, 1,19–2,36]). Bu artmış risk, düşük pregabalin dozlarında (≤ 300 mg, DOO 1,52 [%95 GA, 1,04-2,22]) gözlenmiş olup, yüksek pregabalin dozlarında (>300 mg, DOO 2,51 [%95 GA, 1,24-5,06]) ise daha yüksek risk eğilimi oluşmuştur.

İlaç suistimali, kötüye kullanım ve bağımlılık

İlaç suistimali, kötüye kullanım ve bağımlılık bildirilmiştir. Daha önce madde suistimali hikayesi olan hastalar pregabalinin suistimali, kötüye kullanımı ya da bağımlılık belirtilerine (tolerans gelişimi, doz artırımı, ilaç arama davranışları bildirilmiştir) karşı gözlenmelidir.

Ensefalopati

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

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Hamileliğin ilk üç ayında pregabalin kullanımı, doğmamış çocukta büyük doğumsal kusurlara neden olabilir. Anneye sağlayacağı yarar, fetüse yönelik potansiyel riskinden açıkça daha fazla

olmadıkça hamilelik sırasında pregabalin kullanılmamalıdır. Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar, tedavi sırasında etkili bir kontrasepsiyon kullanmalıdır (bkz. Bölüm 4.6).

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.

In vivo çalışmalar ve popülasyon farmakokinetik analizi

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. Popülasyon farmakokinetik analizi oral antidiyabetikler, diüretikler, insülin, fenobarbital, tiagabin ve topiramatin pregabalin klerensi üzerinde klinik olarak anlamlı bir etkisi olmadığını göstermiştir.

Oral kontraseptifler, noretisteron ve/veya etinil östradiol

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

Merkezi sinir sistemini etkileyen tıbbi ürünler

Pregabalin etanol ve lorazepamın etkilerini güçlendirebilir. Pazarlama sonrası edinilen deneyimlerde, pregabalin ve opioid ve/veya diğer merkezi sinir sistemini baskılayan ilaçları alan hastalarda solunum yetmezliği, koma ve ölüm 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.

Geriatrik 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)

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar, tedavi sırasında etkili bir kontrasepsiyon kullanılmalıdır (bkz. Bölüm 4.4).

Gebelik dönemi

Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3).

Pregabalinin sıçanlarda plasentaya geçtiği gösterilmiştir (bkz. Bölüm 5.2). Pregabalin insan plasentasına geçebilir.

Majör konjenital anomaliler

İlk trimesterde pregabaline maruz kalan 2.700'den fazla gebeyi kapsayan bir İskandinav gözlem çalışmasından elde edilen veriler, pregabaline maruz kalan pediatrik popülasyonda (canlı veya ölü doğmuş) maruz kalmayan popülasyona kıyasla majör konjenital anomalilerin (MKA) prevalansının daha yüksek olduğunu göstermiştir (%5,9'a karşı %4,1).

İlk trimesterde pregabaline maruz kalan pediatrik popülasyonda MKA riski; maruz kalmayan popülasyona (düzeltilmiş prevalans oranı ve %95 güven aralığı: 1,14 (0,96- 1,35)) ve lamotrijine (1,29 (1,01-1,65)) veya duloksetine (1,39 (1,07-1,82)) maruz kalan popülasyona göre kısmen daha yüksektir.

Spesifik anomaliler ile ilgili yapılan analizlerde, sinir sistemi, göz, orofasiyal yarıklar, üriner anomaliler ve genital anomaliler için daha yüksek risk olduğu görülmüştür ancak sayıları azdır ve hesaplamalar kesin 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 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

ZAGERA'nın araç ve makine kullanımı üzerinde hafif ya da orta şiddette bir etkisi olabilir.

ZAGERA baş dönmesi ve uyku haline neden olabilir. Bu nedenle, araç veya makine kullanma yeteneğini etkileyebilir. İlacın 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.

İstenmeyen etkiler, her sıklık grubu içinde azalan ciddiyet sırasına göre sunulmuştur.

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 (bkz. Bölüm 4.4).

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	<i>Aşırı duyarlılık</i>
Seyrek	<i>Anjiyoödem, alerjik reaksiyon</i>
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	
Yaygın	İştah artışı
Yaygın olmayan	Anoreksi, hipoglisemi
Psikiyatrik hastalıklar	
Yaygın	Öfori hali, konfüzyon, irritabilite, dezoryantasyon, insomnia, libidoda azalma
Yaygın olmayan	Halüsinasyon, panik atak, huzursuzluk, ajitasyon, depresyon*, depresif duygu durumu, yükselmiş duygu durumu, <i>agresyon</i> , duygu durum dalgalanmaları, depersonalizasyon, kelime bulmada zorluk, anormal rüyalar, libidoda artış, anorgazm, apati
Seyrek	Disinhibisyon, intihar davranışı, intihar düşüncesi
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 stupor, miyoklonus, <i>bilinç kaybı</i> , psikomotor hiperaktivite, diskinezi, postural baş dönmesi, amaçlı hareketlerde tremor, nistagmus, kognitif bozukluk, <i>zihinsel bozukluk</i> , konuşma bozukluğu, hiporefleksi, hiperestezi, yanma duygusu, tat alamama, <i>malaz (halsizlik, kırıklık)</i>
Seyrek	<i>Konvülsiyon</i> , hipokinezi, parozmi, disgrafi, parkinsonizm
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, fotopsi, gözyaşında artma, gözlerde iritasyon
Seyrek	<i>Görme kaybı</i> , <i>keratit</i> , 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, <i>konjestif kalp yetmezliği</i>
Seyrek	<i>QT uzaması</i> , sinüs taşikardisi, sinüs aritmisi
Vasküler hastalıklar	
Yaygın olmayan	Hipotansiyon, hipertansiyon, yüz kızarması, sıcak basması, periferik soğukluk
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar	

Yaygın	Solunum güçlüğü
Yaygın olmayan	Dispne, epistaksis, öksürük, nazal konjesyon, rinit, horlama, burunda kuruluk
Seyrek Bilinmiyor	<i>Pulmoner ödem</i> , boğazda sıkışma hissi Solunum depresyonu
Gastrointestinal hastalıklar	
Yaygın	Kusma, <i>bulantı</i> , abdominal şişkinlik, konstipasyon, <i>diyare</i> , ağız kuruluğu, gaz
Yaygın olmayan	Tükürük salgısında artma, gastroözofageal reflü, oral hipoestezi
Seyrek	Asit, disfaji, pankreatit, <i>dilde şişme</i>
Hepatobiliyer hastalıklar	
Yaygın olmayan	Karaciğer enzimlerinde artış ^b
Seyrek	Sarılık
Çok seyrek	Karaciğer yetmezliği, hepatit
Deri ve deri altı doku hastalıkları	
Yaygın olmayan	Aşırı terleme, papüler döküntü, ürtiker, <i>kaşıntı</i> , dekübitus ülseri
Seyrek	<i>Toksik epidermal nekroliz</i> , Soğuk terleme, <i>Stevens-Johnson sendromu</i>
Kas-iskelet, bağ doku ve kemik hastalıkları	
Yaygın	Kas krampları, artralji, sırt ağrısı, kol veya bacaklarda ağrı, servikal spazm, miyasteni
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, <i>üriner retansiyon</i>
Üreme sistemi ve meme hastalıkları	
Yaygın	Eretil disfonksiyon
Yaygın olmayan	Cinsel disfonksiyon, ejakülasyonda gecikme, dismenore, meme ağrısı
Seyrek	Amenore, memede akıntı, meme büyümesi, <i>jinekomasti</i>
Genel ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	
Yaygın	Periferik ödem, ödem, yürüyüşte anormallik, sarhoşluk hissi, anormallik hissi, yorgunluk, düşme, sarhoşluk hissi, anormallik hissi, yorgunluk, düşme, grip benzeri semptomlar
Yaygın olmayan	Yaygın ödem, göğüste sıkışma, <i>yüz ödemi</i> , 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

^ßAlanin aminotransferazda yükselme ve aspartat aminotransferazda yükselme

Kısa ve uzun süreli pregabalin tedavisi sonrası, ilacın kesilmesinin ardından bazı hastalarda yoksunluk 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, yoksunluk semptomlarının sıklığının ve şiddetinin kullanım dozuna bağlı olabileceğini göstermektedir.

Pediyatrik popülasyon:

Pregabalinin, sekonder jenaralize olan veya olmayan parsiyel nöbetli hastalardaki 5 pediyatrik çalışmada (4-16 yaş arası hastalarda 12 haftalık etkililik ve güvenlilik çalışması n=295; 1 aylık ile 4 yaş arası hastalarda 14 günlük etkililik ve güvenlilik çalışması n=175; farmakokinetik ve tolerabilite çalışması n=65 ve 1 yıl süreli yapılan 2 açık etiketli güvenlilik çalışması n=54 ve n=431) gözlenen güvenlilik profili, epilepsi hastası yetişkin çalışmalarında gözlenen profil ile benzerdir. Pregabalin tedavisi ile yapılan 12 haftalık çalışmada gözlenen en yaygın yan etkiler uyku hali, ateş, üst solunum yolu enfeksiyonu, iştah artışı, kilo artışı ve nazofarenjitir. Pregabalin tedavisi ile yapılan 14 günlük çalışmada en sık görülen yan etkiler, uyku hali, üst solunum yolu enfeksiyonu ve pireksidir (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

Klinik geliştirme programında alınan ölümle sonuçlanmayan 1 hastadaki en yüksek pregabalin dozu 15.000 mg'dır.

Pazarlama sonrası edinilen deneyimde, pregabalinin aşırı dozda alındığında gözlenen en yaygın advers etkiler olarak, somnolans, konfüzyon durumu, ajitasyon ve huzursuzluk bildirilmiştir. Ayrıca nöbetler de bildirilmiştir.

Nadir olarak koma vakaları bildirilmiştir.

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

5 FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Sinir sistemi, diğer analjezikler ve antipiretikler, gabapentinoidler

ATC kodu: N02BF02

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 (α_2 - δ proteini) bağlanır.

Klinik etkililik ve güvenlilik

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 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 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 skorlarına %50'lik bir iyileşme göstermiştir.

Epilepsi

Ekleme tedavi:

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

1. haftada nöbet sıklığında anlamlı bir azalma gözlenmiştir.

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 parsiyel başlangıçlı epilepsi hastalarının katıldığı (n=65) farmakokinetik ve tolerabilite çalışmasında gözlenen advers reaksiyonlar, yetişkinlerinki ile benzer olmuştur. Pregabalinin parsiyel başlangıçlı epilepsi nöbetlerinin tedavisinde adjuvan olarak kullanılmasının etkililiği ve güvenliliğinin 4 ila 16 yaş arasındaki 295 pediyatrik hastada 12 hafta süreyle plasebo kontrollü olarak değerlendirildiği çalışma ve 1 ay ila 4 yaş altı arasındaki 175 pediyatrik hastada 14 gün süreyle plasebo kontrollü olarak değerlendirildiği çalışma ile 3 ay-16 yaş aralığındaki sırasıyla 54 ve 431 pediyatrik epilepsi hastasının dahil edildiği 1 yıl süreli yapılan açık etiketli 2 güvenlik çalışmasının sonuçlarına göre, ateş ve üst solunum yolu enfeksiyonları yan etkileri yetişkin epilepsi hastalarında yapılan çalışmalardakine kıyasla daha sık gözlenmiştir. 3 aylık-16 yaş aralığındaki 54 pediyatrik epilepsi hastasının katıldığı bir yıllık açık etiketli güvenlik 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).

12 haftalık plasebo kontrollü çalışmada pediyatrik hastalara (4 ila 16 yaş arası), 2,5 mg/kg/gün pregabalin (en fazla 150 mg/gün), 10 mg/kg/gün pregabalin (en fazla 600 mg/gün) veya plasebo uygulandı. 10 mg/kg/gün pregabalin ile tedavi edilen hastaların %40,6'sının (plaseboya karşı p=0,0068), 2,5 mg/kg/gün pregabalin ile tedavi edilen hastaların %29,1'inin (plaseboya karşı p=0,2600) ve plasebo alanların %22,6'sının kısmi başlangıçlı nöbetlerinde başlangıca göre en az %50 azalma olmuştur.

14 günlük plasebo kontrollü çalışmada pediatrik hastalara (1 ay ila 4 yaş altı arasındaki), 7 mg/kg/gün pregabalin, 14 mg/kg/gün pregabalin veya plasebo uygulandı. Başlangıçta ve son ziyarette ortalama 24 saatlik nöbet sıklığı sırasıyla 7 mg/kg/gün pregabalin için 4,7 ve 3,8, 14 mg/kg/gün pregabalin için 5,4 ve 1,4 ve plasebo için 2,9 ve 2,3'dür. 14 mg/kg/gün pregabalin, log dönüşümlü parsiyel başlangıçlı epilepsi nöbet sıklığını plaseboya göre anlamlı olarak azaltırken (p=0,0223); 7 mg/kg/gün pregabalin ise plaseboya göre iyileşme göstermemiştir.

Primer jenerize tonik-klonik (PGTC) nöbetleri olanlarda yapılan 12 haftalık plasebo kontrollü bir çalışmada 219 hastaya ek tedavi olarak (66'sının 5 ila 16 yaş arası olduğu 5 ila 65 yaş arası) 5 mg/kg/gün pregabalin (maksimum 300 mg/gün), 10 mg/kg/gün pregabalin (maksimum 600 mg/gün) veya plasebo uygulanmıştır. PGTC nöbet oranında en az %50 azalma olan hastaların yüzdesi, 5

mg/kg/gün pregabalin, 10 mg/kg/gün pregabalin ve plasebo için sırasıyla %41,3, %38,9 ve %41,7'dir.

Monoterapi (yeni tanı alan hastalar)

Pregabalin, 1 kontrollü klinik çalışmada BID dozlama ile 56 hafta süreyle çalışılmıştır. Pregabalin 6 ay süreyle nöbet geçirmeme sonlanım noktası baz alındığında lamotrijine kıyasla non-inferiorite sağlayamamıştır. Pregabalin ve lamotrijin benzer şekilde güvenli ve iyi tolere edilmiştir.

Yaygın anksiyete bozukluğu

Pregabalin 4 – 6 hafta süreli 6 kontrollü araştırmada, 8 hafta süreli yaşlılarda yürütülen 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 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 miktarda metabolizmaya uğrar. Radyoaktif işaretli pregabalin dozu sonrasında, idrardaki radyoaktivitenin yaklaşık %98'i değişmemiş pregabalinidir. 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) Böbrek fonksiyonlarında azalma olan veya hemodiyaliz gören hastalarda doz ayarlaması gereklidir (bkz. Bölüm 4.2 Tablo 1)

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).

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 2,5, 5, 10 ve 15 mg/kg/gün doz seviyelerinde 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 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 güvenlik verileri

Hayvanlardaki konvansiyonel güvenlik 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.

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

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

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 ömrü

60 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

Son kullanma tarihi geçmiş veya kullanılmayan ilaçları çöpe atmayınız! Çevre 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 Atıklarının Kontrolü yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

PharmaPlace İlaç Tic. A.Ş.
Çerkezköy/Tekirdağ

8. RUHSAT NUMARASI

2023/377

9. İLK RUHSAT TARİHİ/ RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 28.09.2023

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ