KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

PREPLUS B12 150/1 mg efervesan tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİMİ

Etkin madde:

Pregabalin …….. 150,00 mg

Vitamin B_{12}…… 1,00 mg

Yardımcı maddeler:

Sodyum klorür …….....…..60,00 mg

Sodyum hidrojen karbonat …… 859,99 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORMU

Efervesan tablet.

Pembe renkli, iki tarafı düz, silindirik efervesan tabletler

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

PREPLUS B12, periferik nöropatik ağrıda, sekonder jeneralize konvülsiyonların eşlik ettiği ya da etmediği parsiyel konvülsiyonlu yetişkin hastalarda ek tedavi olarak ve yaygın anksiyete bozukluğunda endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

PREPLUS B12 tek başına ya da yiyeceklerle birlikte oral yoldan günlük toplam pregabalin dozu 150-600 mg olacak şekilde günde 2 veya 3 kez alınır.

PREPLUS B12 aç veya tok karnına alınabilir.

www.ilac101.com

Nöropatik ağrı tedavisi

Pregabalin tedavisinin önerilen başlangıç dozu 150 mg/gün'dür. Klinik çalışmalarda 150-600 mg dozda pregabalin alan hastalarda etkinlik kanıtlanmıştır. Hastaların çoğu için en uygun doz günde iki kez 150 mg'dır. Pregabalinin etkinliği ilk hafta içinde görülür. Ancak, her bir hastanın yanıtına ve tolere edebilirliğine göre doz 3-7 günlük bir aradan sonra günde iki kez 150 mg'a ve ek bir haftadan sonra günde iki kez 300 mg'a yükseltilebilir.

Nöropatik ağrıda B_{12} 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 edebilirliğine 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 yükseltilebilir.

Pregabalin tedavisini optimize etmek için plazma pregabalin konsantrasyonlarının izlenmesine gerek yoktur. Pregabalin yaygın şekilde kullanılan diğer antikonvülsan ilaçların plazma konsantrasyonlarını değiştirmez. Aynı şekilde, yaygın olarak kullanılan diğer antikonvülsanlar da pregabalinin plazma konsantrasyonlarını değiştirmez.

Yaygın anksiyete bozukluğu

İki veya üç doza bölünmüş halde 150-600 mg/gün dozda verilmesi önerilmektedir. Tedavinin gerekliliği düzenli olarak tekrar değerlendirilmelidir.

Başlangıç dozu 150mg/gün'dür. Hastanın yanıtına ve tolere edebilirliğine göre doz bir hafta sonrasında 300mg/gün'e, yükseltilebilir. Bir hafta daha sonra doz 450 mg/gün'e yükseltilebilir. Maksimum doz olan 600 mg/gün'e ek bir hafta sonrasında yükseltilebilir.

Pregabalin tedavisinin sonlandırılması

Mevcut klinik uygulamalara dayanarak, pregabalin tedavisi sonlandırılacaksa bu, endikasyona göre en az bir haftada kademeli olarak azaltılarak yapılmalıdır.

www.ilac101.com

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

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

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

Pregabalin plazmadan hemodiyaliz ile etkin bir şekilde uzaklaştırılır (4 saatte ilacın %50'i). Hemodiyaliz gören hastalarda doz böbrek fonksiyonlarına göre ayarlanmalıdır. Günlük doza ilaveten 4 saatlik hemodiyaliz tedavisinin hemen sonrasında ek doz uygulanmalıdır (Tablo 1).

PREPLUS 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:

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

www.ilac101.com

Geriyatrik popülasyon:

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

4.3. Kontrendikasyonlar

PREPLUS B12, pregabalin veya içeriğindeki herhangi bir maddeye karşı aşırı duyarlılığı olanlarda kontraendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

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 aşina 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.

www.ilac101.com

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.

Uzun süreli pregabalin tedavisinin bırakılmasına ilişkin semptomların insidansı ve şiddetinin kullanım süresiyle ilişkisine dair veri bulunmamaktadır.

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.

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.

B_{12} vitamini, plazma konsantrasyonlarının yükseldiği optik nöropatilerde kullanılmamalıdır.

Sodyum uyarısı

PREPLUS B12 efervesan tabletin her dozunda 11,25 mmol sodyum ihtiva eder. Bu durum kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

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 oluşturması 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 topiramatın 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 B_{12} vitamini absorbsiyonunu azaltabilir; bu tedavileri alan hastalarda B_{12} vitamini gereksinimi artar.

Antibiyotikler, serum ve eritrosit B_{12} vitamini konsantrasyonu mikrobiyolojik ölçüm metodunu etkileyebilir ve yalancı düşük sonuçlara neden olabilir.

Yüksek ve devamlı folik asit dozları kanda B_{12} vitamini konsantrasyonunu düşürebilir.

www.ilac101.com

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

PREPLUS B12 kullanımı sırasında etkili doğum kontrol önlemleri alınmalıdır.

Gebelik dönemi

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

Laktasyon dönemi

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

Üreme yeteneği/Fertilite

Veri mevcut değildir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

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

4.8. İstenmeyen etkiler

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 (≥1/10); yaygın (≥1/100 ila <1/10), yaygın olmayan (≥1/1.000 ila <1/100); seyrek (≥1/10.000 ila <1/1.000); çok seyrek (<1/10.000), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

www.ilac101.com

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 olmayan: Nazofarenjit

Kan ve lenf sistemi bozuklukları

Seyrek: Nötropeni

İmmün sistem bozuklukları

Bilinmiyor: Hipersensitivite, anjiyoödem, alerjik reaksiyonlar

Metabolizma ve beslenme bozuklukları

Yaygın: İştah artışı

Yaygın olmayan: Anoreksi, hipoglisemi

Psikiyatrik bozukluklar

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

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

Seyrek: Disinhibisyon (şartlı refleks yitimi), artmış duygudurum

Bilinmiyor: Agresyon

Sinir sistemi bozuklukları

Çok yaygın: Baş dönmesi, uyku hali

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

Yaygın olmayan: Senkop, sersemlik, miyoklonus, psikomotor hiper aktivite, ageuzi (tat alma duygusunu kaybetme), diskinezi (istemli harekelerin bozulması), postural baş dönmesi, aşırı titreme, nistagmus, bilişsel bozukluk, konuşma bozukluğu, reflekslerde azalma, hipoestezi, amnezi, hiperestezi, yanma duygusu

Seyrek: Hipokinezi, parozmi (koku alma duyusunun bozulması), disgrafi

Bilinmiyor: Bilinç kaybı, zihinsel bozukluk, baş ağrısı, halsizlik

Göz bozuklukları

Yaygın: Bulanık görme, diplopi

Yaygın olmayan: Görme bozuklukları, gözlerde şişme, görüş alanı bozukluğu, görsel keskinlikte azalma, gözlerde ağrı, görüş zafiyeti, göz kuruluğu, gözyaşı salgısında artma

Seyrek: Periferal görme kaybı, osilopsi, görsel derinlik algısında değişme, fotopsi, gözlerde iritasyon, göz bebeğinin anormal büyümesi, şaşılık, görsel parlaklık

Bilinmiyor: Görme kaybı, keratit

Kulak ve iç kulak bozuklukları

Yaygın: Vertigo

Yaygın olmayan: Hiperakuzi

Kardiyak bozukluklar

Yaygın olmayan: Taşikardi, birinci dereceden atrioventriküler blok

Seyrek: Sinüs taşikardisi, sinüs aritmisi, sinüs bradikardisi

Bilinmiyor: Konjestif kalp yetmezliği, QT uzaması

Vasküler bozukluklar

Yaygın olmayan: Kızarma, sıcak basması, hipotansion, hipertansiyon

Seyrek: Periferal soğukluk

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal bozukluklar

Yaygın olmayan: Dispne, burunda kuruluk

Seyrek: Epitaksi, nazofarenjit, öksürük, burun tıkanıklığı, rinit, horlama

Gastrointestinal bozukluklar

Yaygın: Kusma, ağız kuruluğu, konstipasyon, gaz

Yaygın olmayan: Abdominal şişkinlik, gastroözofajiyal reflü hastalığı, aşırı tükürük salgısı, oral hipoestezi

Seyrek: Assit, pankreatit, disfaji

Bilinmiyor: Dilde şişme, diyare, bulantı

Deri ve deri altı doku bozuklukları

Yaygın olmayan: Papüler döküntü, terleme

Seyrek: Ürtiker, soğuk ter

Bilinmiyor: Stevens Johnson sendromu, kaşıntı

Kas-iskelet ve bağ dokusu bozuklukları

Yaygın olmayan: Kas seğirmesi, eklemlerde şişme, kas krampları, miyalji, atralji, sırt ağrısı, uzuvlarda ağrı, kas katılığı

Böbrek ve idrar bozuklukları

Yaygın olmayan: İdrarını tutamama, dizüri

Seyrek: Böbrek yetmezliği, oligüri

Bilinmiyor: İdrar tutulumu (retansiyonu)

Üreme sistemi ve meme bozukluklar

Yaygın: Erektil disfonksiyon

Yaygın olmayan: Ejakülasyonda gecikme, cinsel fonksiyon bozukluğu

Seyrek: Amenore, meme akıntısı, göğüs ağrısı, dismenore, meme hipertrofisi

Genel ve uygulama bölgesine ilişkin bozukluklar

Yaygın: Yürüyüşte anormallik, sarhoşluk hissi, yorgunluk, periferal ödem, ödem

Yaygın olmayan: Düşme, göğüs sıkışması, asteni, susama, titreme, anormal hissetme

Seyrek: Ağrılı yaygın ödem, pireksi

Bilinmiyor: Yüzde ödem

Tetkikler

Yaygın: Kilo artışı

Yaygın olmayan: Kan kreatinin fosfokinaz seviyesinde yükselme, alanin aminotransferaz seviyesinde yükselme, aspartat aminotransferaz seviyesinde yükselme, platalet sayımında azalma

Seyrek: Kan glukozunda yükselme, kan kreatininde artma, kan potasyumunda düşme, kilo kaybı, lökosit sayısında azalma.

Uzun veya kısa süreli pregabalin tedavisi sonlandırıldığında bazı hastalarda tedavinin sonlandırılmasıyla ilişkili semptomlar görülmüştür. Bunlar arasında uykusuzluk, baş ağrısı, bulantı, diyare, grip sendromu, 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 kullanım süresiyle ilişkili olarak semptomların şiddetiyle ilgili veri bulunmamaktadır.

Önerildiği şekilde kullanıldığında B vitamini ile ilişkili yan etki bildirilmemiştir. Duyarlı kişilerde alerjik reaksiyonlara neden olabilir.

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Pregabalin ile 15g'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.

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

www.ilac101.com

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grubu: Diğer Antiepileptikler (pregabalin), Vitamin-B (Yalın) ile Vitamin B6 ve Vitamin B12 Kombine (vitamin B12)

ATC Kodu: N03AX (pregabalin), A11D (B vitamini)

Pregabalin

Yapılan in vitro çalışmalar, pregabalinin santral sinir sistemindeki (SSS) voltaja duyarlı kalsiyum kanallarının yardımcı altünitesine (α_2-δ proteini) bağlanarak [^{3}H]-gabapentinin yerini aldığını göstermektedir. elde edilen kanıtlar, hayvan modellerinde analjezik ve antikonvülsan etki için pregabalinin α_2-d bölgesine bağlanması gerektiğini göstermektedir. Bun ek olarak, pregabalin glutamat, noradenalin ve P maddesi dahil olmak üzere çok sayıda nörotransmitterin salınımını da azaltmaktadır. Bu etkirlin pregabalinin klinik farmakolojisi açısından önemi bilinmemektedir.

Pregabalin reseptör bölgelerine afinite göstermez veya konvülsiyon ya da ağrı tedavisinde kullanılan birçok yaygın ilacın etkinsine 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.

B_{12} vitamini

B_{12} vitamini organizmada metionin, timidin, protoporfirinin biyosentezini aktive eder ve nükleoprotein ile hemoglobinin yapılmasında katalizör vazifesi görerek eritropoezi temin etmektedir. Bu etkilerinden dolayı, pernisyöz 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 B_{12} vitamini nöropatilerde başarı ile kullanılmaktadır. Yüksek dozda B_{12} vitamini, siyatik ve trigeminus nevraljisi gibi nörolojik endikasyonlarda kullanılmaktadır.

Klinik çalışmalar

Nöropatik ağrı

Diyabetik nöropati, post herpetik nöralji ve omurilik hasarında etkinliği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Diğer nöropatik ağrı modellerinde etkinliği 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 periferal hem de santral nöropatik ağrı birinci hafta içerisinde azalmış ve tüm tedavi süresince ağrıdaki bu azalma korunmuştur.

Periferal nöropatik ağrılı hastalarda yürütülen 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 görülmüştür. 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 görülmüştür.

www.ilac101.com

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 görülmüştür.

Kontrollü çalışmalarda pregabalin ile tedavi edilen hastalarda plaseboya kıyasla daha yüksek oranda bulanık görme bildirilmiş, bununla birlikte çoğu vakada dozlamanın sonlandırılmasıyla düzelmiştir. Klinik çalışmalarda 3600'ün üstünde hastaya oftalmolojik test uygulanmıştır. Bu hastalarda görme keskinliği pregabalin alanların %6,5, plasebo alanların %4,8'sinde azalmıştır. Pregabalin alan hastaların %12,4'ünde ve plasebo alanların %11,7'sinde görüş alanında değişim gözlenmiştir. Pregabalin alan hastaların %1,7'si ve plasebo alanların %2,1'inde fundoskopik değişiklikler 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 Cmaks'ta yaklaşık %25-30 bir azalmayla ve Tmaks'ta ise yaklaşık 2,5 saatlik gecikme görülür. Bununla beraber, pregabalinin besinlerle birlikte alınmasının pregabalinin emilim miktarı üzerinde klinik açıdan anlamlı bir etkisi bulunmamaktadır.

B_{12} vitamini

B_{12} vitaminin gastrointestinal kanaldan absorbsiyonu gastrik mukozadan yeterli düzeyde intrinsik faktör salgılanmasına bağlıdır. Omeprazol ve lansoprazol gibi ilaçlar gastrik asit ve pepsin salgılanmasını zayıflattığından dolayı B_{12} vitamininin absorbsiyonunu etkilemektedir

Dağılım:

Pregabalin

Preklinik çalışmalarda pregabalinin sıçanlar, fareler ve maymunlarda kan beyin bariyerinin aştığı gösterilmiştir. Sıçanlarda pregabalinin plasentayı aştığı ve emziren ratlarda süte geçtiği

www.ilac101.com

belirlenmiştir. İnsanlarda oral pregabalin uygulaması sonrasında görünen dağılım hacmi 0,56 l/kg'dır. Pregabalin plazma proteinlerine bağlanmaz.

B_{12} vitamini

Diyetle alınan B_{12} vitamini proteinlere yüksek oranda bağlanmaktadır ve absorbsiyondan önce proteoliz ve gastrik asilde proteinden ayrılmaktadır. Serbest B_{12} vitamini midede intrinsik faktöre bağlanmaktadır. İntrinsik faktör, gastrik mukozadan salgılanan, vitaminin gastrointestinal yoldan aktif absorbsiyonu için gerekli glikoprotein yapıda bir maddedir. B_{12} vitamini-intrinsik faktör kompleksi ince barsağa geçerek ileumdaki reseptörlere bağlanmaktadır. Bu kompleks kalsiyum ve ph>6 olduğu ortamlarda reseptörlere tutunmaktadır. Oral uygulama sonucu B_{12} vitamini absorbsiyonunun düşük oluşu mide veya ileumun yapısal veya fonksiyonel bir bozukluğundan kaynaklanıyor olabilir. Pernisyöz anemili hastalarda eş zamanlı intrinsik faktör uygulamasıyla B_{12} vitamininin absorbsiyon derecesi artmaktadır. Plazma doruk konsantrasyonlarına 8-12 saatte ulaşmaktadır. 450 pg/ml'lik ortalama normal plazma kansantrasyonlarında normal serum B_{12} düzeyi 200-900 pg/ml olarak kaydedilmiştir. Serum B_{12} vitamin konsantrasyonunun <200 pg/ml olması B_{12} eksikliğini, <100 pg/ml olması ise megalastik anemi veya nörolojik hasar olduğunu işaret etmektedir. B_{12} vitamini karaciğer, kemik iliği ve plasenta dahil diğer dokularda dağılım göstermektedir. Sağlıklı bir bireyin vücudunda depo edilebileceği B_{12} vitamini miktarı 1-11 mg arasındadır. %50-90 oranında karaciğerde depolanmaktadır.

<u>Metabolizma:</u>

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.

B_{12} vitamini

B_{12} vitamininin karaciğerde koenzim formuna dönüştürülerek vücutta bu formuyla depo edildiği düşünülmektedir.

Eliminasyon:

Pregabalin

Pregabalin sistemik dolaşımdan başlıca böbrekler yoluyla değişmeden atılır. Pregabalinin ortalama eliminasyon ayrı ömrü 6,3 saattir. Pregabalinin plazma ve renal klerensi kreatinin klerensiyle doğru orantılıdır.

Böbrek fonksiyonlarında azalma olan ya da hemodiyaliz gören hastalarda doz ayarlaması gereklidir (Bkz. Bölüm 4.2.).

B_{12} vitamini

Günde <0,25 mg'den düşük bir miktar B_{12} 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.

B_{12} vitamini

Veri mevcut değildir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Cinsiyet

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

Geriyatrik popülasyon (65 yaş üstü):

Pregabalin klerensi yaş ilerledikçe azalma eğilimi gösterir. Pregabalinin oral klerensindeki bu azalma yaşın ilerlemesine bağlı olarak kreatinin klerensinde meydana gelen değişikliklerle uyumludur. Yaşa bağlı olarak böbrek 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,

www.ilac101.com

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 güvenlilik 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 platalet değişikleri ve ilişkili endotel hücre proliferasyonu rol oynar. Bu platalet 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

www.ilac101.com

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

Sodyum klorür
Polietilen glikol
Polivinilpirolidon K-30
Sukraloz
Sitrik asit anhidr
Sodyum hidrojen karbonat
Limon aroması

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değil.

6.3. Raf Ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında ve kuru yerde saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

60 efervesan tablet strip ambalajda, karton kutuda kullanma talimatı ile beraber ambalajlanır.

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

Kullanılmamış olan ürünler yada artık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıkları Kontrolü Yönetmelikler"ine uygun olarak imha edilmelidir.

www.ilac101.com

7. RUHSAT SAHİBİ

Vitalis İlaç San. Tic. A.Ş.

Tozkoparan Mahallesi General

Ali Rıza Gürcan Cad. Merter İş Merkezi

Bağımsız Bölüm No:2/2 Güngören/İSTANBUL

Telefon: 0 212 481 20 95

Faks: 0 212 481 20 95

e-mail: info@vitalisilac.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

236/4

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi:01.11.2011

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ