

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

PERGE 300 mg kapsül

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

Pregabalin 300 mg

#### Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat (inek sütü) 85,00 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Oral kullanım için kapsül

Görünüm: Turuncu kapaklı ve beyaz gövdeye sahip "0" büyüklüğünde sert jelatin kapsül.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1 Terapötik endikasyonlar

##### Nöropatik Ağrı

PERGE periferik nöropatik ağrıda endikedir.

##### Epilepsi

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

##### Yaygın Anksiyete Bozukluğu

PERGE 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

PERGE 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

PERGE 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.

PERGE 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 veya fibromiyalji 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<sub>cr</sub>) 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 Klerensi (CL <sub>cr</sub> ) (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:**

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

### **Geriatrik 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.

### 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.

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

### Renal bozukluklar

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

### Eşlik eden antiepileptik tıbbi ürünlerin kesilmesi

Antiepileptik ilaç tedavisine pregabalin eklenmesi ile nöbet kontrolü sağlandıktan sonra, pregabalin ile monoterapiye geçilirken eş zamanlı kullanılan antiepileptiklerin çekilmesine 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

Sebepler-sonuç ilişkisi belirlenmemiş olsa da, pazarlama sonrası raporlarda, pregabalin alan bazı hastalarda konjestif kalp yetmezliğinin geliştiği rapor edilmiştir. Bu etkilere nöropatik ağrılara karşı pregabalin kullanan yaşlı hastalarda daha sık rastlanmaktadır. 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.

#### İntihar düşüncesi ve davranışı

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 risk mekanizması bilinmemekle beraber mevcut veriler pregabalin için artmış risk olasılığını göz ardı etmemektedir.

Bu nedenle hastalar intihar düşüncesi ve davranışı açısından yakından izlenmelidir. İntihar düşüncesi ve davranışı ortaya çıktığında, hasta ve hasta yakınının tıbbi destek alması önerilmektedir.

#### Alt gastrointestinal sistem fonksiyonunun azalması

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

#### İlaç suistimali, kötüye kullanım ve bağımlılık

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.

Bu tıbbi ürün laktoz (inek sütü) ihtiva eder. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktaz yetmezliği ya da glukoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

### **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. Buna ek olarak, popülasyon farmakokinetik analizi oral antidiyabetikler, diüretikler, insülin, fenobarbital, tiagabin ve topiramet gibi sık kullanılan ilaçların pregabalin klerensi üzerinde klinik olarak anlamlı bir etkisi olmadığını göstermiştir.

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

#### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**

##### **Pediyatrik popülasyon:**

Etkileşim çalışmaları sadece yetişkinlerde gerçekleştirilmiştir.

##### **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)**

İnsanlar için potansiyel risk bilinmediğinden, çocuk doğurma potansiyeline sahip kadınlarda efektif kontrasepsiyon kullanılmalıdır.

##### **Gebelik dönemi**

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

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

##### **Laktasyon dönemi**

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

##### **Üreme yeteneği/ Fertilite**

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

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

#### 4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Pregabalinin araç ve makine kullanımı üzerinde hafif ya da orta şiddette bir etkisi olabilir.

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

#### 4.8 İstenmeyen etkiler

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

Klinik çalışmaların toplu analizinde tedavi ile ilişkili olan istenmeyen etkiler aşağıdaki kategorilere göre listelenmiştir: çok yaygın  $\geq 1/10$ ; yaygın  $\geq 1/100$  ila  $< 1/10$ ; yaygın olmayan  $\geq 1/1.000$  ila  $< 1/100$ ; seyrek  $\geq 1/10.000$  ila  $< 1/1.000$ ; çok seyrek  $< 1/10.000$ ; bilinmiyor: eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor.

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.

Pazarlama sonrası deneyimlerde bildirilen advers reaksiyonlar italik olarak gösterilmiştir.

Vücut Sistemi	Advers İlaç Reaksiyonları
<b>Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar</b>	
Yaygın	Nazofarenjit
<b>Kan ve lenf sistemi hastalıkları</b>	
Yaygın olmayan	Nötropeni
<b>Bağışıklık sistemi hastalıkları</b>	
Yaygın olmayan	<i>Aşırı duyarlılık</i>
Seyrek	<i>Anjiyoödem, alerjik reaksiyon</i>
<b>Metabolizma ve beslenme hastalıkları</b>	
Yaygın	İştah artışı

Yaygın olmayan	Anoreksi, hipoglisemi
<b>Psikiyatrik hastalıklar</b>	
Yaygın	Öfori hali, konfüzyon, iritabilite, dezoryantasyon, insomnia. libidoda azalma
Yaygın olmayan	Halüsinasyon, panik atak, huzursuzluk, ajitasyon, depresif duygu durumu, yükselmiş duygu durumu, <i>agresyon</i> , duygu durum dalgalanmaları, depersonalizasyon, kelime bulmada zorluk, anormal rüyalar, libidoda artış, anorgazm, apati,
Seyrek	Disinhibisyon
<b>Sinir sistemi hastalıkları</b>	
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, anormal yürüyüş
Yaygın olmayan	Senkop, sersemlik/uyuşukluk, 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>malez (halsizlik, kırıklık)</i>
Seyrek	<i>Konvülsiyon</i> , hipokinezi, parozmi, disgrafi
<b>Göz hastalıkları</b>	
Yaygın	Bulanık görme, diplopi
Yaygın olmayan	Periferik görme kaybı, görme bozuklukları, görme alanında bozukluklar, göz kuruluğu, gözlerde şişme, görsel keskinlikte azalma, gözlerde ağrı, astenopi, fotopsi, gözyaşında artma, gözlerde iritasyon
Seyrek	<i>Görme kaybı</i> , <i>keratit</i> , osilopsi, görsel derinlik algısında değişme, midriyazis, şaşılık, görsel parlaklık
<b>Kulak ve iç kulak hastalıkları</b>	
Yaygın	Vertigo
Yaygın olmayan	Hiperakuzi
<b>Kardiyak hastalıklar</b>	
Yaygın olmayan	Birinci derece AV blok, taşikardi, sinüs bradikardisi, <i>konjestif kalp yetmezliği</i>
Seyrek	<i>QT uzaması</i> , sinüs taşikardisi, sinüs aritmisi,
<b>Vasküler hastalıklar</b>	
Yaygın olmayan	Hipotansiyon, hipertansiyon, yüz kızarması, sıcak basması, periferik soğukluk
<b>Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar</b>	
Yaygın	Solunum güçlüğü
Yaygın olmayan	Dispne, epistaksis, öksürük, nazal konjesyon, rinit, horlama, burunda kuruluk
Seyrek	<i>Pulmoner ödem</i> , boğaz kuruluğu
<b>Gastrointestinal hastalıklar</b>	
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>
<b>Hepatobiliyer hastalıklar</b>	
Yaygın olmayan	Karaciğer enzimlerinde artış <sup>β</sup>
Seyrek	Sarılık
Çok seyrek	Karaciğer yetmezliği, hepatit
<b>Deri ve deri altı doku hastalıkları</b>	
Yaygın olmayan	Aşırı terleme, papüler döküntü, ürtiker, <i>kaşıntı</i> , dekübitus ülseri
Seyrek	Soğuk terleme, <i>Stevens-Johnson sendromu</i>
<b>Kas-iskelet, bağ doku ve kemik hastalıkları</b>	
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	Rabdomiyaliz
<b>Böbrek ve idrar yolu hastalıkları</b>	
Yaygın olmayan	Dizüri, üriner inkontinans
Seyrek	Oligüri, böbrek yetmezliği, <i>üriner retansiyon</i>
<b>Üreme sistemi ve meme hastalıkları</b>	
Yaygın	Eretil disfonksiyon
Yaygın olmayan	Cinsel disfonksiyon, ejakülasyonda gecikme, dismenore, göğüs ağrısı
Seyrek	Amenore, memede akıntı, meme büyümesi, <i>jinekomasti</i>
<b>Genel ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar</b>	
Yaygın	Periferik ödem, ödem, yürüyüşte anormallik, sarhoşluk hissi, anormallik hissi, yorgunluk, düşme, grip benzeri semptomlar
Yaygın olmayan	Yaygın ödem, göğüste sıkışma, <i>yüz ödemi</i> , ağrı, üşüme, asteni, pireksi, susuzluk
<b>Araştırmalar</b>	
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

<sup>β</sup> Alanin 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 kısmi nöbetli hastalardaki 4 pediyatrik çalışmada (4-16 yaş arası hastalarda 12 haftalık etkililik ve güvenilirlik çalışması n=295; 1 aylık ile 4 yaş altı arası hastalarda 14 günlük etkililik ve güvenilirlik çalışması n=175; farmakokinetik ve tolerabilite çalışması n=65 ve 1 yıl süreli açık etiketli güvenilirlik çalışması n=54) gözlenen güvenilirlik 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 (TUFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir. ([www.titck.gov.tr](http://www.titck.gov.tr); e-posta: [tufam@titck.gov.tr](mailto:tufam@titck.gov.tr) ; tel: 0800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

## **4.9 Doz aşımı ve tedavisi**

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

## **5 FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**

### **5.1 Farmakodinamik özellikler**

Farmakoterapötik grup: Antiepileptikler

ATC kodu: N03AX16

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

### **Etki mekanizması:**

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

### **Klinik Deneyim**

#### **Nöropatik Ağrı**

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

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

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

Periferik nöropatik ağrı için yürütölen 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 yürütölen kontrollü klinik çalışmalarda pregabalin kullanan hastaların %22'si ve plasebo kullananların %7'si ağrı skorlarında %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, güvenilirlik ve etkililik profilleri açısından benzer bulunmuştur.

1. haftada nöbet sıklığında anlamlı bir azalma gözlenmiştir.

Pediyatrik popölasyon:

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 54 pediyatrik epilepsi hastasının dahil edildiği 1 yıl süreli açık etiketli güvenilirlik 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 güvenilirlik çalışmasının sonucunda, advers olaylardan pireksi ve üst solunum yolları enfeksiyonları pediyatrik hastalarda yetişkin hastalara göre daha sık gözlenmiştir (bkz. Bölüm 4.2, 4.8 ve 5.2).

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

### **Monoterapi (yeni tanı alan hastalar)**

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

### **Yaygın Anksiyete Bozukluğu**

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

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

4-8 hafta süren kontrollü klinik araştırmalarda, pregabalın 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 pregabalın 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. Pregabalın ile tedavi gören hastaların %6,5'i ve plasebo ile tedavi gören hastaların %4,8'inde görsel keskinlik azalmıştır. Pregabalın ile tedavi gören hastaların %12,4'ünde ve plasebo ile tedavi gören hastaların %11,7'sinde görme alanı değişiklikleri belirlenmiştir. Pregabalın 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**

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

### **Emilim:**

Pregabalın 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 metabolizmaya uğrar. Radyoaktif işaretli pregabalin dozu sonrasında, idrardaki radyoaktivitenin yaklaşık %98'i değişmemiş pregabalin'dir. 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)

#### 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 değerlendirilmiştir.

Açlık durumunda pregabalinin oral alımını takiben plazma pik konsantrasyonuna ulaşma zamanı pediyatrik hastalarda genellikle tüm yaş gruplarınıniki 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,  $\geq 30$  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.

Poplasyon 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 kk hastalar için çalışılmamıştır (bkz. Bölüm 4.2, 4.8 ve 5.1)

#### Geriatrik poplasyon:

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).

#### 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 ncesi güvenlilik verileri**

Hayvanlardaki konvansiyonel güvenlilik farmakoloji çalışmalarında, pregabalin klinik olarak ilgili dozlarda iyi tolere edilmiştir. Sıçanlarda ve maymunlarda tekrarlanan doz

toksisite çalışmalarında hipoaktivite, hiperaktivite ve ataksi de dahil olmak üzere MSS etkileri görülmüştür. İnsanlara önerilen maksimum klinik doz uygulamasının  $\geq 5$  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  $\geq 2$  katı maruz kalma seviyelerinde sıçanlarda yavru gelişim toksisitesine yol açmıştır.

#### Fertilite:

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

#### Mutajenite:

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

#### Karsinogenez:

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

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

## 6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

### 6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Laktoz monohidrat (inek sütü)

Mısır nisastası

Talk  
Jelatin (sığır jelatini)  
Titanyum dioksit  
Eritrosin  
Kinolin sarısı  
Patent Blue V

**6.2. Geçimsizlikler**  
Geçerli değildir.

**6.3. Raf mr**  
24 ay

**6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler**  
25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

**6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği**  
Kutuda, Al / PVC blisterlerde 56, 112 ve 168 kapsül içeren ambalajlar halinde

**6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel nlemler**  
Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi atıkların kontrolü yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü yönetmelikleri”ne uygun olarak imha edilmelidir.

**7. RUHSAT SAHİBİ**  
ALİ RAİF İLAÇ SAN. A.ř.  
Yeşilce Mahallesi  
Doğa Sokak No:4  
34418 Kağıthane/İstanbul  
Tel : (0-212) 316 78 00  
Faks : (0-212) 316 78 78

**8. RUHSAT NUMARASI**  
2014/587

**9. İLK RUHSAT TARİHİ/ RUHSAT YENİLEME TARİHİ**  
İlk ruhsat tarihi: 31.07.2014  
Ruhsat yenileme tarihi:

**10. KÜB'N YENİLENME TARİHİ**