

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

BAXANT PLUS B12 75/1 mg film tablet

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİMİ

#### Etkin madde :

Pregabalin.....75.00 mg

B12 Vitamini (Siyanokobalamin) ..... 1.00 mg

#### Yardımcı maddeler:

Mannitol.....60.00 mg

Kroskarmeloz sodyum.....6.75 mg

### 3. FARMASÖTİK FORMU

Film kaplı tablet

Pembe renkli, oblong, film tabletler.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

B12 eksikliği saptanan ve gastrointestinal emilim sorunu olmayan hastalarda:

- periferik nöropatik ağrı,
- sekonder jeneralize konvülsiyonların eşlik ettiği ya da etmediği parsiyel konvülsiyonlu yetişkin hastalarda ek tedavi olarak,
- yaygın anksiyete bozukluğu durumlarında endikedir.

#### 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

##### Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

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

BAXANT PLUS B12 aç veya tok karnına alınabilir.

### *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 B12 vitamininin günde 1-4 mg alınması önerilmektedir.

### *Epilepsi*

Pregabalin tedavisine aç ya da yok karnına günde iki kez 75 mg ile başlanması önerilir. Klinik çalışmalarda 150-600 mg/gün pregabalin alan hastalarda etkinlik kanıtlanmıştır. Pregabalinin etkinliği ilk hafta içinde görülür. Ancak, her bir hastanın yanıtına ve tolere 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 300 mg/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.

## Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

### Böbrek yetmezliği:

Böbrek yetmezliği olan hastalarda doz sınırlaması ve dikkatli kullanılması gerekmektedir.

Pregabalin sistemik dolaşımdan başlıca böbrekler yoluyla değişmemiş ilaç şeklinde atılır.

Pregabalin klerensi direkt kreatinin klerensiyle orantılı olduğundan böbrek fonksiyonları azalmış hastalarda doz aşağıdaki formül kullanılarak hesaplanan kreatinin klerensine göre tablo 1’de gösterildiği gibi azaltılmalıdır (Tablo 1).

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

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).

BAXANT PLUS B12 dozu içeriğinde pregabalin miktarına göre aşağıdaki gibi ayarlanmalıdır.

<b>Tablo 1. Böbrek fonksiyonlarına göre pregabalin doz ayarlaması</b>			
<b>Kreatinin klerensi (ml/dk)</b>	<b>Günlük toplam pregabalin dozu (mg/gün)*</b>		<b>Doz rejimi</b>
	<b>Başlangıç dozu (mg/gün)</b>	<b>Maksimum doz (mg/gün)</b>	
≥60	150	600	Günde 2 veya 3defa
30-60	75	300	Günde 2 veya 3defa
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:**

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

**Geriatrik popülasyon:**

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

**4.3. Kontrendikasyonlar**

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

Leber hastalığı olanlarda kontrendikedir.

**4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri****Pregabalin**

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

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

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

Kontrollü çalışmalarda, pregabalin ile tedavi edilen hastalarda bulanık görme oranı plasebo alanlardan daha fazla bulunmuş fakat devamlı dozlama yapılan vakaların çoğunda düzelmiştir. Oftalmolojik test yapılan klinik çalışmalarda görme keskinliğinde azalma ve

görüş alanında değişim insidansı pregabalin alanlarda plasebo alanlardan daha fazla bulunmuştur. Fundoskopik değişim insidansı ise plasebo alanlarda daha yüksek bulunmuştur.

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

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

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

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

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

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

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

Omurilik hasarı nedeniyle gelişen santral nöropatik ağrı tedavisinde genel olarak advers olaylar ve özellikle uyku hali olmak üzere santral sinir sistemiyle ilişkili advers olay insidansı artmıştır. Bu durumun tedavisi için eş zamanlı verilmesi gereken ilaçların (örn. antispastisite

ilaçları) ilave etkisiyle ilgili olabilir. Bu endikasyon için pregabalin verildiğinde bu durum göz önünde bulundurulmalıdır.

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

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

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

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

### B12 vitamini

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

B12 vitamini uygulanması esnasında enfeksiyon, üremi, folik asit veya demir eksikliğinin ortaya çıkışı ile kemik iliğini suprese edici etkileri olan ilaçların (kloramfenikol) kullanılması siyanokobalamine karşı terapötik cevabı azaltabilir. Ağır anemi ve doku anoksisi olan

hastalarda ve yaşlılarda acil önlemler gerekebilir. Bunlarda kan transfüzyonu, yüksek dozda B12 ve folik asit tedavisi derhal uygulanmalıdır.

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

Bu tıbbi ürün her dozunda 1 mmol (23 mg)'den daha az sodyum ihtiva eder. Bu miktar, kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için bir risk oluşturmaz.

BAXANT PLUS B12'nin içeriğinde bulunan mannitol nedeniyle hafif derecede laksatif etkisi olabilir.

#### **4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri**

Pregabalin idrarla büyük oranda değişmeden atıldığı (idrarda dozun <math><2\%</math>'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 topiramatin pregabalin klerensi üzerinde klinik açıdan anlamlı bir etkisinin olmadığı görülmüştür.

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

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

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

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

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

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

Alkol B12 vitamininin emilimini azaltır.

#### **4.6. Gebelik ve laktasyon**

##### **Genel tavsiye**

Gebelik kategorisi: C

##### **Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)**

BAXANT PLUS B12 kullanımı sırasında etkili doğum kontrol önlemleri alınmalıdır.

##### **Gebelik dönemi**

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

##### **Laktasyon dönemi**

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

##### **Üreme yeteneği/Fertilite**

Veri mevcut değildir.

#### **4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler**

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

#### **4.8. İstenmeyen etkiler**

##### Pregabalin

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

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

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

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

##### **Enfeksiyon ve enfestasyonlar**

Yaygın: Nazofarenjit

##### **Kan ve lenf sistemi hastalıkları**

Yaygın olmayan: Nötropeni

Bilinmiyor: Polisitemia vera

##### **Bağışıklık sistemi hastalıkları**

Yaygın olmayan: Hipersensitivite

Seyrek: Anjiyoödem, alerjik reaksiyonlar

##### **Metabolizma ve beslenme hastalıkları**

Yaygın: İştah artışı

Yaygın olmayan: Anoreksi, hipoglisemi

##### **Psikiyatrik hastalıklar**

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

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

Seyrek: Disinhibisyon (şartlı refleks yitimi),

### **Sinir sistemi hastalıkları**

Çok yaygın: Baş dönmesi, uyku hali, baş ağrısı

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

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

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

Bilinmiyor: Anksiyete, sinirlilik hali

### **Göz hastalıkları**

Yaygın: Bulanık görme, diplopi

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

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

### **Kulak ve iç kulak hastalıkları**

Yaygın: Vertigo

Yaygın olmayan: Hiperakuzi

### **Kardiyak hastalıklar**

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

Seyrek: QT uzaması, sinüs taşikardisi, sinüs aritmisi

Bilinmiyor: Periferik vasküler tromboz

### **Vasküler hastalıklar**

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

### **Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar**

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

Seyrek: Pulmoner ödem, boğazda baskı hissi

### **Gastrointestinal hastalıklar**

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

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

Seyrek: Assit, pankreatit, dilde şişme, disfaji

Bilinmiyor: Dispepsi, glossit

### **Deri ve deri altı doku hastalıkları**

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

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

Bilinmiyor: Geçici ekzantem

### **Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları**

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

Yaygın olmayan: Kas seğirmesi, eklemlerde şişme, miyalji, boyun ağrısı, kas katılığı

Seyrek: Rabdomiyoliz

Bilinmiyor: Artrit

### **Böbrek ve idrar hastalıkları**

Yaygın olmayan: İdrarını tutamama, dizüri

Seyrek: Böbrek yetmezliği, oligüri, idrar tutulumu (retansiyonu)

### **Üreme sistemi ve meme hastalıkları**

Yaygın: Erektile disfonksiyon

Yaygın olmayan: Ejakülasyonda gecikme, cinsel fonksiyon bozukluğu, dismenore, göğüs ağrısı

Seyrek: Amenore, meme akıntısı, meme hipertrofisi, jinekomasti

### **Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları**

Yaygın: Yürüyüşte anormallik, düşme, sarhoşluk hissi, anormal hissetme, yorgunluk, periferik ödem, ödem

Yaygın olmayan: Yaygın ödem, yüzde ödem, göğüs sıkışması, ağrı, pireksi, asteni, susama, titreme

### **Araştırmalar**

Yaygın: Kilo artışı

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

Seyrek: Lökosit sayısında azalma.

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

Tedavi başlangıcında hasta bu durum hakkında bilgilendirilmelidir.

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

### **B12 vitamini**

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

### **Kan ve lenf sistemi hastalıkları**

Bilinmiyor: Polisitemia vera

### **Bağışıklık sistemi hastalıkları**

Bilinmiyor: Aşıırı duyarlılık reaksiyonları

### **Sinir sistemi hastalıkları**

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

### **Kardiyak hastalıkları**

Bilinmiyor: Konjestif kalp yetmezliği, periferel vasküler tromboz

### **Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları**

Bilinmiyor: Dispne, pulmoner ödem

### **Gastrointestinal hastalıkları**

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

### **Deri ve deri altı doku hastalıkları**

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

Bilinmiyor: Kaşıntı, geçici ekzantem

### **Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları**

Bilinmiyor: Artrit, sırt ağrısı ve miyalji

### **Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları**

Bilinmiyor: Vücutta şişme, sırt ağrısı, genel ağrı

### **Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması**

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne 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**

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

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

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

## **5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**

### **5.1. Farmakodinamik özellikler**

Farmakoterapötik grubu: Diğer Antiepileptikler (pregabalin), Vitamin B12

ATC Kodu: N03AX16 (pregabalin), B03BA01 (B12 vitamini)

#### *Pregabalin*

Yapılan in vitro çalışmalar, pregabalinin santral sinir sistemindeki (SSS) voltaja duyarlı kalsiyum kanallarının yardımcı altünitesine ( $\alpha_2$ - $\delta$ proteini) bağlanarak [ $^3$ H]-gabapentinin yerini aldığını göstermektedir. Elde edilen kanıtlar, hayvan modellerinde analjezik ve antikonvülsan etki için pregabalinin  $\alpha_2$ -d bölgesine bağlanması gerektiğini göstermektedir. Buna ek olarak, pregabalin glutamat, noradenalin ve P maddesi dahil olmak üzere çok sayıda nörotransmitterin salınımını da azaltmaktadır. Bu etkinin pregabalinin klinik farmakolojisi açısından önemi bilinmemektedir.

Pregabalin reseptör bölgelerine afinite göstermez veya konvülsiyon ya da ağrı tedavisinde kullanılan birçok yaygın ilacın etkisine bağlı yanıtlarda değişikliğe yol açmaz. Pregabalin GABA<sub>A</sub> veya GABA<sub>B</sub> reseptörleriyle etkileşime girmez; metabolik şekilde GABA'ya veya bir GABA agonistine dönüştürülmez; GABA geri alınımını veya yıkımını inhibe etmez.

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

#### *B12 vitamini*

B12 vitamini organizmada metionin, timidin, protoporfirin biyosentezini aktive eder ve nükleoprotein ile hemoglobinin yapılmasında katalizör vazifesi görerek eritropoezitemin etmektedir. Bu etkilerinden dolayı, pernisiyöz anemi ile hiperkrom makrositer anemide tabloyu süratle düzeltmektedir. Nükleoproteinlerin sentezindeki rolü ve lipid

metabolizmasındaki etkinliği dolayısıyla nöronların disfonksiyonunda ve miyelin tabakasının rejenerasyonunda çok önemli bir yeri olan B12 vitamini nöropatilerde başarı ile kullanılmaktadır. Yüksek dozda B12 vitamini, siyatik ve trigeminus nevraljisi gibi nörolojik endikasyonlarda kullanılmaktadır.

### Klinik 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 periferik hem de santral nöropatik ağrı birinci hafta içerisinde azalmış ve tüm tedavi süresince ağrıdaki bu azalma korunmuştur.

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

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

#### *Epilepsi*

Pregabalin günde iki veya üç defa dozlama yapılan 12 haftalık 3 kontrollü klinik çalışmada incelenmiştir. Günde iki ve üç defa dozlamamanın 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.

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 dozlamının 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'sive 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  $\geq$ %90 olup dozdan bağımsızdır. Tekrarlı doz uygulaması sonrasında kararlı duruma 24-48 saat içinde ulaşır. Pregabalinin emilim hızı besinlerle birlikte alındığında düşer ve  $C_{maks}$ 'ta yaklaşık %25-30 bir azalmayla ve  $T_{maks}$ 'ta ise yaklaşık 2,5 saatlik gecikme görülür. Bununla beraber, pregabalinin besinlerle birlikte alınmasının pregabalinin emilim miktarı üzerinde klinik açıdan anlamlı bir etkisi bulunmamaktadır.

### *B12 vitamini*

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

### Dağılım:

#### *Pregabalin*

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

### *B12 vitamini*

Diyetle alınan B12 vitamini proteinlere yüksek oranda bağlanmaktadır ve absorpsiyondan önce proteoliz ve gastrik asitle proteinden ayrılmaktadır. Serbest B12 vitamini midede intrinsik faktöre bağlanmaktadır. İntrinsik faktör, gastrik mukozadan salgılanan, vitaminin gastrointestinal yoldan aktif absorpsiyonu için gerekli glikoprotein yapıda bir maddedir. B12vitamini-intrinsik faktör kompleksi ince barsağa geçerek ileumdaki reseptörlere bağlanmaktadır. Bu kompleks kalsiyum ve  $ph > 6$  olduğu ortamlarda reseptörlere tutunmaktadır. Oral uygulama sonucu B12 vitamini absorpsiyonunun düşük oluşu mide veya ileumun yapısal veya fonksiyonel bir bozukluğundan kaynaklanıyor olabilir. Pernisyöz anemili hastalarda eş zamanlı intrinsik faktör uygulamasıyla B12 vitamininin absorpsiyon derecesi artmaktadır. Plazma doruk konsantrasyonlarına 8-12 saatte ulaşmaktadır. 450 pg/ml'lik ortalama normal plazma konsantrasyonlarında normal serum B12düzeyi 200-900 pg/ml olarak kaydedilmiştir. Serum B12vitamin konsantrasyonunun  $< 200$  pg/ml olması B12eksikliğini,  $< 100$  pg/ml olması ise megalastik anemi veya nörolojik hasar olduğunu işaret etmektedir. B12 vitamini karaciğer, kemik iliği ve plasenta dahil diğer dokularda dağılım göstermektedir. Sağlıklı bir bireyin vücudunda depo edilebileceği B12 vitamini miktarı 1-11 mg arasındadır. %50-90 oranında karaciğerde depolanmaktadır.

### Metabolizma:

#### *Pregabalin*

Pregabalin insanlarda ihmal edilebilir düzeyde metabolize olur. Radyoaktif işaretli pregabalin uygulaması sonrasında idrardaki radyoaktivitenin yaklaşık %98'i değişmemiş pregabalindir.

Pregabalinin idrarda bulunan ana metaboliti olan N-metillenmiş türevi dozun %0,9'unu oluşturur. Preklinik çalışmalarda pregabalinin S-enantiomerinin R-enantiomerine rasemizasyonu görülmemiştir.

#### *B12 vitamini*

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

#### Eliminasyon:

##### *Pregabalin*

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

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

#### *B12 vitamini*

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

#### Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

##### *Pregabalin*

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

#### *B12 vitamini*

Veri mevcut değildir.

### **Hastalardaki karakteristik özellikler**

#### Cinsiyet

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

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

### Karaciğer yetmezliği:

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

### **5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri**

Hayvanlarda yürütülen konvansiyonel güvenlik farmakolojisi çalışmalarında klinik olarak ilişkili dozlarda pregabalinin iyi tolere edilmiştir. Sıçanlarda ve maymunlarda yürütülen tekrarlı doz toksisite çalışmalarında hipoaktivite, hiperaktivite ve ataksi dahil olmak üzere SSS üzerinde etkiler görülmüştür. Yaşlanmış albino sıçanlara insanlar için önerilen maksimum klinik dozun  $\geq 5$  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 hem anjiyosarkom insidansında artış gözlenmiştir. Pregabalinin tümör oluşumunu indüklediği genotoksik olmayan mekanizmada platelet değişiklikleri ve ilişkili endotel hücre proliferasyonu rol oynar. Bu platelet değişiklikleri insanlar veya ratlarda kısa süreli ve sınırlı sayıda uzun süreli klinik verilerde bulunmamaktadır. İnsanlarda riski gösteren kanıt bulunmamaktadır.

Yavru sıçanlarda toksisite tipleri yetişkin ratlarda görülenlerden kalitatif olarak farklı değildir. Bununla birlikte yavru sıçanlar daha hassastır. Terapötik maruziyetlerde hiperaktivite ve brüksizmin 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**

Polivinil Prolidon K30

Mannitol

Kolloidal silisyum dioksit

Mikrokristalin selüloz

Kroskarmeloz sodyum

Magnezyum stearat

Polivinil alkol

Titanyum dioksit (E171)

Makrogol/PEG

Talk

Kırmızı demir oksit (E172)

Siyah demir oksit (E172)

### **6.2. Geçimsizlikler**

Geçerli değildir.

### **6.3. Raf Ömrü**

24 ay

### **6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler**

25 °C'nin altında oda sıcaklığında saklayınız.

### **6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği**

60 Film Tablet, beyaz opak PVC/PE/PVDC/Al folyo blister ile ambalajda, karton kutuda kullanma talimatı ile beraber ambalajlanır.

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

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

## **7. RUHSAT SAHİBİ**

Santa Farma İlaç San. A.Ş.  
Okmeydanı, Boruçiçeği Sok. No: 16  
34382 Şişli- İSTANBUL  
0212 220 64 00  
0212 222 57 59

## **8. RUHSAT NUMARASI (LARI)**

2015/349

## **9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsat tarihi: 04.05.2015

Ruhsat yenileme tarihi: ---

## **10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**

---