

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

**1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI:**

Neogaba 75 mg Kapsül

**2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM:**

**Etkin madde:**

Pregabalin | 75 mg

**Yardımcı Maddeler:**

Laktoz Monohidrat | 8,75 mg

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

**3. FARMASÖTİK FORM:**

Oral kullanım için kapsül.

Kırmızı-beyaz renkli, sert jelatin kapsül

**4. KLİNİK ÖZELLİKLER**

**4.1. Terapötik endikasyonlar**

**Nöropatik Ağrı**

NEOGABA (pregabalin) periferik nöropatik ağrıda endikedir.

**Epilepsi**

NEOGABA (pregabalin) sekonder jeneralize konvülsiyonların eşlik ettiği ya da etmediği parsiyel konvülsiyonlu yetişkin hastalarda ek tedavi olarak endikedir.

**Yaygın Anksiyete Bozukluğu**

NEOGABA (pregabalin) yaygın anksiyete bozukluğunda endikedir.

**Fibromiyalji**

NEOGABA (pregabalin) fibromiyalji tedavisinde 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**

NEOGABA (pregabalin) 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**

NEOGABA (pregabalin) 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.

NEOGABA (pregabalin) tedavisi günlük 150 mg dozunda başlatılabilir. Hastaların tedaviye bireysel yanıtına ve tolere edebilirliklerine göre 1 hafta sonra doz günlük 300 mg'a çıkartılabilir. Bu haftayı takip eden, ilave 1 hafta sonrasında günlük doz 450 mg'a artırılabilir ve ek 1 haftadan sonra 600 mg'lık maksimum günlük doza ulaşılabilir.

### **Fibromiyalji**

Doz aralığı ikiye bölünmüş dozlar halinde günlük 300-450 mg'dır. Başlangıç dozu günde iki kez 75 mg'dır.(150 mg/gün) Etkinlik ve tolerabiliteye göre 1 hafta içinde doz günde iki kez 150 mg'a (300 mg/gün) çıkartılabilir. 300 mg'lık günlük dozdan yeterli fayda sağlayamayan hastalar dozu, günde iki kez 225 mg (450 mg/gün) şeklinde arttırabilir.

### **Uygulama şekli:**

Ağızdan alınır.

Pregabalin tedavisine son verilmesi:

Nöropatik ağrı, epilepsi veya yaygın anksiyete bozukluğu için uygulanan pregabalin tedavisinin sona erdirilmesi gerekirse, en az bir haftaya yayılarak, kademeli şekilde sonlandırılması tavsiye edilir.

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

#### **Böbrek yetmezliği:**

Pregabalin sistemik dolaşımdan başlıca renal yolla değişmemiş ilaç şeklinde atılır. Pregabalin klerensi kreatinin klerensi ile doğru orantılı olduğundan (bkz. Farmakokinetik Özellikleri), renal fonksiyonları yetersiz hastalarda doz, Tablo 1'de gösterildiği şekilde, aşağıdaki formül kullanılarak kreatinin klerensine (CL<sub>cr</sub>) (bkz. Bölüm 5.2 Farmakokinetik Özellikler, Hastalardaki karakteristik özellikler, Böbrek yetmezliği) göre bireyselleştirilmelidir.

$$CL_{cr}(ml/dak) = \frac{[140 - \text{yaş (yıl)}] \times \text{ağırlık (kg)}}{72 \times \text{serum kreatinin (mg/dL)}} \quad (\times 0.85 \text{ kadın hastalar için})$$

Pregabalin 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 <sup>†</sup>

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.

<sup>†</sup>Ek doz, tek bir ilave dozdur.

#### **Karaciğer yetmezliği:**

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda herhangi bir doz ayarlamasına gerek yoktur (bkz. Bölüm 5.2 Farmakokinetik Özellikler, Hastalardaki Karakteristik Özellikler, Karaciğer yetmezliği).

#### **Pediyatrik popülasyon:**

Yeterli güvenilirlik ve etkinlik bilgisi bulunmadığı için, pregabalinin 12 yaş altı pediyatrik hastalarda ve adolesanlarda (12-17 yaş arası) kullanımı önerilmez. (bkz. Bölüm 5.3 Klinik Öncesi Güvenlilik Verileri)

#### **Geriyatrik popülasyon (≥65 yaş):**

Böbrek fonksiyonları normal olan yaşlı hastalarda herhangi bir doz ayarlamasına gerek yoktur (Bkz. Tablo 1). Böbrek fonksiyonları azalan yaşlı hastalarda pregabalinin dozunun azaltılması gerekebilir (bkz. Bölüm 5.2 Farmakokinetik Özellikler, Hastalardaki Karakteristik Özellikler, Geriyatrik Popülasyon).

#### **4.3. Kontrendikasyonlar**

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

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

Antiepileptik ilaçlarla tedavi edilen hastalarda intihar düşüncesi ve davranışı bildirilmiştir. Bu nedenle hastalar intihar düşüncesi ve davranışı açısından yakından izlenmelidir. İntihar düşüncesi ve davranışı ortaya çıktığında, hasta ve hasta yakınının tıbbi destek alması önerilmektedir.

Bu tıbbi ürün laktoz ihtiva eder. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktoz yetmezliği ya da glikoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

Klinik deneyimlere bağlı olarak, pregabalin tedavisi nedeniyle kilo artışı görülen diyabet hastalarında, hipoglisemik ilaçların dozu tekrar gözden geçirilmelidir.

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.

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

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

Pregabalinle kısa veya uzun dönem tedavinin kesilmesinden sonra, bazı hastalarda çekilme semptomları görülmüştür. Aşağıdaki olaylar bildirilmiştir:

Uykusuzluk, baş ağrısı, bulantı, ishal, grip benzeri semptomlar, anksiyete, sinirlilik, depresyon, ağrı, hiperhidroz ve baş dönmesi. Tedaviye başlarken hasta bunlar hakkında bilgilendirilmelidir.

Uzun süreli pregabalin tedavisinin sonlandırılması ile ilgili olarak, pregabalin tedavisinin süresi ve dozajı ile ilişkili çekilme semptomlarının sıklığı ve şiddetine dair veri bulunmamaktadır. Ancak tüm antiepileptik ilaçlarda olduğu gibi, pregabalin de tedricen, en hızlı bir hafta içinde kesilmelidir.

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.

Sebe-sonuç ilişkisi belirlenmemiş olsa da, pazarlama sonrası raporlarda, pregabalin alan bazı hastalarda konjestif kalp yetmezliğinin geliştiği rapor edilmiştir. Klinik olarak anlamlı bir kalp veya periferik vasküler hastalığı olmayan hastalarla yapılmış kısa süreli klinik çalışmalarda, hipertansiyon veya konjestif kalp yetmezliği gibi kardiyovasküler komplikasyonlar ve periferik ödeme belirgin bir ilişki gösterilmemiştir. Şiddetli konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda sınırlı veri olduğu için, bu hastalarda pregabalin dikkatle kullanılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.8 İstenmeyen Etkiler).

Pregabalin ve antidiyabetik bir ilaç olan tiazolidindion tedavisinin birlikte uygulandığı hastalarda periferik ödem ve kilo artışının görülme sıklığı artabilir.

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.

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)

Pregabalinin, kötüye kullanılan ilaçlarla ilişkili reseptör bölgelerinde aktif olduğu bilinmektedir. Pazarlama sonrası verilerde, ilacın kötüye kullanımına dair raporlar mevcuttur. Diğer merkezi sinir sistemi üzerine etkili ilaçlarda olduğu gibi, daha önce ilaç kötüye kullanım hikayesi olan hastalar dikkatlice değerlendirilmeli ve pregabalinin kötüye kullanım belirtilerine karşı hastalar gözlenmelidir.

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

#### 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.

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 ve insülin gibi sık kullanılan 3 ilaç sınıfının ve fenitoin, karbamazepin, valproik asit, lamotrijin, fenobarbital, tiagabin ve topiramet gibi sık kullanılan anti-epileptik ilaçların pregabalin klerensi üzerinde klinik olarak anlamlı bir etkisi olmadığını göstermiştir. Benzer şekilde, bu analizler pregabalinin fenitoin, karbamazepin, valproik asit, lamotrijin, topiramet ve fenobarbitalin klerensleri üzerinde klinik olarak anlamlı bir etkisi olmadığını da göstermektedir.

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

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. Pazarlama sonrası deneyimlerde, pregabalinin opioid analjezikler gibi konstipasyona sebep olabilecek ilaçlarla birlikte alınması sonucu alt gastrointestinal kanal fonksiyonlarında azalma (örn. intestinal obstrüksiyon, parolitik ileus, konstipasyon) bildirilmiştir.

#### 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)

Bu konuda yeterli bilgi bulunmamaktadır. Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar NEOGABA tedavisi almakta iken uygun bir doğum kontrol yöntemi (kontrasepsiyon) kullanma konusunda hekimine danışmalıdır.

### **Gebelik dönemi**

Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir.(bkz. Bölüm 5.3 Klinik Öncesi Güvenlilik Verileri). 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**

Pregabalinin insanlarda anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir; ancak sıçan sütüne geçmektedir. Bu nedenle, pregabalin tedavisi süresince emzirme tavsiye edilmez.

### **Üreme yeteneği/ Fertilite**

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3 Klinik Öncesi Güvenlilik Verileri). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

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

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 7000'den fazla hasta dahil olmak üzere toplam 12000'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 %14 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 >1/10; yaygın >1/100 ile <1/10; yaygın olmayan >1/1.000 ile <1/100; seyrek <1/1.000; çok seyrek <1/10.000; bilinmiyor: eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor.

Listede yer alan advers etkiler altta yatan bir hastalıktan veya birlikte kullanılan ilaçlardan da kaynaklanıyor olabilir.

Tablo 2

<b>Vücut Sistemi</b>	<b>Advers İlaç Reaksiyonları</b>
<b>Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar</b>	
Yaygın Olmayan	Nazofarenjit
<b>Kan ve lenf sistemi bozuklukları</b>	
Seyrek	Nötropeni
<b>Metabolizma ve beslenme bozuklukları</b>	
Yaygın	İştah artışı
Yaygın Olmayan	Anoreksi
Seyrek	Hipoglisemi

**Psikiyatrik bozukluklar**

Yaygın	Konfüzyon, dezoryantasyon, iritabilite, öfori hali, libidoda azalma, insomnia
Yaygın olmayan	Depersonalizasyon, anorgazm, huzursuzluk, depresyon ajitasyon, duygu durumu değişiklikleri, depresif duygu durumu, kelime bulmada zorluk, halüsinasyon, anormal rüyalar, libidoda artış, panik atak, apati
Seyrek	Disinhibasyon, artmış duygu durumu.

**Sinir sistemi bozuklukları**

Çok yaygın	Baş dönmesi, somnolans
Yaygın	Ataksi, koordinasyon bozukluğu, denge bozukluğu, amnezi, dikkat kaybı, hafıza bozukluğu, tremor, dizartri, parestezi, sedasyon, letarji, baş ağrısı
Yaygın olmayan	Kognitif bozukluk, hipoestezi, nistagmus, konuşma bozukluğu, miyoklonus, hipoflekksi, diskinezi, psikomotor hiper aktivite, postural baş dönmesi, hiperestezi, tat alamama, yanma duygusu, amaçlı hareketlerde tremor, sersemlik/ uyuşukluk, senkop
Seyrek	Hipokinezi, parozmi, disgrafi

**Göz bozuklukları**

Yaygın	Bulanık görme, diplopi
Yaygın olmayan	Görme bozuklukları, görme alanında bozukluklar, göz kuruluğu, gözlerde şişme, görsel kesinlikte azalma, gözlerde ağrı, astenopi, gözyaşında artma
Seyrek	Fotopsi, gözlerde iritasyon, midriyazis, osilopsi, görsel derinlik algısında değişme, periferel görme kaybı, şaşılık, görsel parlaklık

**Kulak ve iç kulak bozuklukları**

Yaygın	Vertigo
Yaygın Olmayan	Hiperakuzi

**Kardiyak bozukluklar**

Yaygın Olmayan	Birinci derece AV blok, taşikardi
Seyrek	Sinüs taşikardisi, sinüs aritmisi, sinüs bradikardisi
Bilinmiyor	QT uzaması

**Vasküler bozukluklar**

Yaygın Olmayan	Hipotansiyon, hipertansiyon, yüz kızarması, sıcak basması, periferel soğukluk
----------------	---

**Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal bozukluklar**

Yaygın Olmayan	Dispne, öksürük, burunda kuruluk
Seyrek	Burun tıkanıklığı, epitaksis, rinit, horlama, boğaz kuruluğu

**Gastrointestinal bozukluklar**

Yaygın	Kusma, abdominal şişkinlik, konstipasyon, ağız kuruluğu, gaz
Yaygın Olmayan	Tükürük salgısında artma, gastroözofageal reflü, oral hipoestezi
Seyrek	Asit, disfaji, pankreatit

**Deri ve derialtı doku bozuklukları**

Yaygın Olmayan	Terleme, papüler döküntü
Seyrek	Soğuk terleme, üritiker
Bilinmiyor	Stevens-Johnson sendromu

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

Yaygın Olmayan	Kas seğirmesi, eklemlerde şişme, kas krampları, miyalji, artralji, sırt ağrısı, kol veya bacaklarda ağrı, kas sertliği
Seyrek	Servikal spazm, boyun ağrısı, rabdomiyoliz
<b>Böbrek ve idrar yolu bozuklukları</b>	
Yaygın Olmayan	Dizüri, üriner inkontinans
Seyrek	Oligüri, böbrek yetmezliği
<b>Üreme sistemi ve meme bozuklukları</b>	
Yaygın	Eretil disfonksiyon
Yaygın Olmayan	Ejakülasyonda gecikme, cinsel disfonksiyon
Seyrek	Amenore, göğüs ağrısı, memede akıntı, dismenore, meme büyümesi
<b>Genel ve uygulama bölgesine ilişkin bozukluklar</b>	
Yaygın	Periferik ödem, ödem, yürüyüşte anormallik, sarhoşluk hissi, anormallik hissi, yorgunluk
Yaygın Olmayan	Göğüste sıkışma, düşme, yaygın ödem, ağrı, üşütme, asteni, susuzluk
Seyrek	Pireksi
Bilinmiyor	Yüz ödemi
<b>Araştırmalar</b>	
Yaygın	Kilo artışı
Yaygın Olmayan	Alanin aminotransferazda yükselme, kreatinin fosfokinazda yükselme, aspartat aminotransferazda yükselme, trombosit sayısında azalma
Seyrek	Kan glukozunda yükselme, kan kreatininde artma, kan potasyumunda düşme, kilo kaybı, lökosit sayısında azalma

**Aşağıdaki yan etkiler PAZARLAMA SONRASI GÖZLEM sırasında bildirilmiştir.**

**Bağışıklık sistemi bozuklukları:** Anjiyoödem, alerjik reaksiyon, aşırı duyarlılık

**Sinir sistemi bozuklukları:** Baş ağrısı, bilinç kaybı, zihinsel bozukluk

**Göz bozuklukları:** Keratit

**Kardiyak bozukluklar:** Konjestif kalp yetmezliği

**Gastrointestinal bozukluklar:** Dil ödemi, ishal, mide bulantısı

**Genel ve uygulama bölgesine ilişkin bozukluklar:** Malez (halsizlik, kırıklık)

**Deri ve deri altı doku bozuklukları:** Yüzde şişme, kaşıntı

**Böbrek ve idrar yolu bozuklukları:** Üriner retansiyon

**Üreme sistemi ve meme bozuklukları:** Jinekomasti

**Solunum ve göğüs bozuklukları:** Pulmoner ödem

Kısa ve uzun süreli pregabalin tedavisi sonrası, ilacın kesilmesinin ardından bazı hastalarda kesilme semptomları görülmüştür. Bu semptomlar; insomnia, baş ağrısı, bulantı, anksiyete, diyare, nezle sendromu, konvülsiyon, sinirlilik, depresyon, ağrı, hiperhidroz ve sersemliktir. Hastalar tedaviye başlamadan bu durum konusunda bilgilendirilmelidir.

Pregabalinin uzun süreli kullanımında, kesilme semptomlarının sıklığının ve şiddetinin kullanım süresi ve doza bağlı olduğuna dair herhangi bir bilgi yoktur.

**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](http://www.titck.gov.tr); e-posta: [tufam@titck.gov.tr](mailto:tufam@titck.gov.tr); tel: 0 800 314 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 afektif bozukluk, somnolans, konfüzyon durumu, depresyon, ajitasyon ve huzursuzluk bildirilmiştir.

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

## 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 ( $\alpha_2$ - $\delta$  proteini) bağlanır.

Elde edilen kanıtlar, hayvan modellerinde analjezik ve antikonvülzan aktivite için pregabalinin  $\alpha_2$ - $\delta$  bölgesine bağlanması gerektiğini göstermektedir. Buna ek olarak, pregabalin glutamat, noradrenalin ve P maddesi dahil olmak üzere çok sayıda nörotransmitterin salıverilmesini de azaltmaktadır. Bu etkilerin 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; direk olarak GABA<sub>A</sub>, GABA<sub>B</sub> veya benzodiazepin reseptörlerine bağlanmaz, metabolik şekilde GABA'ya veya bir GABA agonistine dönüştürülmez; GABA geri alınımı veya yıkımının inhibitörü değildir. Bununla birlikte, uzun süreli pregabalin uygulaması GABA taşıyıcı proteinin yoğunluğunu ve fonksiyonel GABA transport hızını artırır.

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

Pregabalin aynı zamanda fareler ve sıçanlarda maksimum elektroşok tonik ekstensör nöbetleri, pentilentetrazol kaynaklı eşik klonik nöbetler, hipokampal doğum yapmış sıçanlardaki davranışsal ve elektrografik nöbetler ve DBA/2 odyojen farelerdeki tonik ve klonik nöbetler de dahil olmak üzere hayvan nöbet modellerinde de etkilidir. Pregabalin Strazburg Sıçanlarında genetik absans nöbetlerindeki spontan absans nöbetlerinin meydana gelme sıklığını azaltmaz.

#### Klinik Deneyim

##### Nöropatik Ağrı

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

Pregabalin, 9 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 etkinlik profilleri açısından benzer bulunmuştur.

Hem santral hem de periferik nöropatik ağrı için 13 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, %50'lik bir ağrı iyileşme puanı almıştır. Somnolans gözlenmeyen pregabalin kullanan hastalarda ilgili iyileşme %33 plasebo kullananlarda ise %18 idi. 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 %50'lik bir ağrı iyileşme puanı almıştır.

### **Epilepsi**

Pregabalinin ek tedavi olarak etkinliği, günde iki veya üç kez uygulanan 1052 hastanın yer aldığı üç adet 12 haftalık, randomize, çift kör, plasebo kontrollü, çok merkezli çalışmada araştırılmıştır. Hastalarda sekonder jeneralizasyonu olan veya olmayan refraktör parsiyel nöbetler var olup, başlangıç seviyesindeki ortalama nöbet oranları 28 gün başına 21-22, başlangıçtaki medyan nöbet oranları ise 28 gün başına 10-12 nöbettir.

Pregabalinin epilepsideki etkinliği, plaseboya oranla nöbetteki azalmaya dayanan bütün çalışmalarda gösterilmiştir. Yanıt verenlerin oranı, tedavi sırasında parsiyel nöbet sıklıklarında başlangıca göre  $\geq$ %50'lik bir azalma meydana gelen hastaların oranı olarak tanımlanmıştır. Yanıt verenlerin oranı, günde 150 mg'da %14 - 31, günde 300 mg'da %40, günde 600 mg'da %43 - 51 iken bu oran plasebo için %6 - 14 olup, doz yanıtına işaret etmektedir.

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 etkinlik profilleri açısından benzer bulunmuştur.

1. haftada nöbet sıklığında anlamlı bir azalma gözlenmiştir. Genel olarak, 12 haftalık tedavi döneminde nöbet sıklığında anlamlı bir azalma meydana gelmiştir.

### **Yaygın Anksiyete Bozukluğu**

Pregabalin 4 – 6 hafta süreli 6 kontrollü araştırmada, yaşlılarda yürütölen 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 Degerlendirme Skalasında (HAM-A) gözlenmiştir. Pregabalinin aynı zamanda HAM-A Psikik ve Somatik alt skalalarını da anlamlı derecede azalttığı gösterilmiştir.

4-8 hafta süren kontrollü klinik araştırmalarda, pregabalin ile tedavi edilen hastaların %52'si ve plasebo alan hastaların %38'i başlangıçtan çalışma sonuna kadar HAM-A toplam puanında en az %50 iyileşme kaydetmiştir.

### **Fibromiyalji**

Pregabalinin etkinliği 14 hafta süren çift-kör, plasebo kontrollü, çok merkezli bir çalışmada ve 6 ay süren randomize geri çekilme çalışmasında gösterilmiştir.

14 haftalık çalışmada pregabalinin günlük 300 mg, 450 mg ve 600 mg dozları plasebo ile karşılaştırılmıştır. 11 puanlı ağrı değerlendirme sistemine göre 4 puan ve üzerinde ve 100 mm ağrı görsel analog skalasına (VAS) göre 40 mm ve daha üzerinde olan hastalar çalışmaya davet edilmiştir. Çalışmada ortalama başlangıç ağrı skoru 6,7'dir. Pregabalin grubuna randomize edilen hastaların %64'ü çalışmayı tamamlamıştır. 450 mg/gün dozuna göre 600 mg/gün dozu ile ağrı skorlarında daha fazla etki gözlenmemiş, bunun yanısıra doza bağlı advers etkiler bildirilmiştir. Hastaların bir kısmında 1 haftadan itibaren başlayan ağrıda azalma çalışma boyunca devam etmiştir.

Tedavide herhangi bir iyileşme gösteren hasta oranı; plasebo grubunda %47,6 iken, pregabalin 300 mg/gün grubunda %68,1, pregabalin 450 mg/gün grubunda %77,8 ve pregabalin 600 mg/gün grubunda %66,1 'dir.

2.çalışma olan randomize geri çekilme çalışmasında hastalar 6 hafta boyunca toplam günlük doz 300 mg, 450 mg veya 600 mg olacak şekilde açık etiketli doz optimasyon fazında titre edildiler. VAS skalasında ağrıda en az %50 azalma ve hastanın kendi değerlendirmesinde "çok iyi" veya "iyi" düzelme olduğunu bildirenler tedaviye yanıt verenler olarak tanımlandı. Tedaviye yanıt verenler çift kör tedavi fazına alınarak; ya açık etiketli dönemde ulaşılan dozla devam edecek şekilde ya da plasebo olacak şekilde randomize edilerek 6 ay boyunca takip edildiler. Açık etiketli dönemin başlangıcına göre çift kör fazın 2 ardışık ziyaretinde VAS skorunda %30 'dan az bir azalma veya alternatif bir tedavi gerektirecek şekilde fibromiyalji semptomlarında kötüleşme şeklinde tanımlanan terapötik cevap kaybına kadar olan süre ölçülerek etkinlik değerlendirildi. 6 haftalık açık etiketli faz sırasında hastaların %54 'ü etkili ve tolere edilebilen bir doza titre edilebildiler. Randomize tedavi fazına giren hastalardan 26 haftalık tedaviyi tamamlayanların oranı pregabalin grubunda %38 iken plasebo grubunda %19 olmuştur.

## 5.2. Farmakokinetik özellikler

### Genel özellikler

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

### Emilim:

Pregabalin aç olarak uygulandığı zaman süratle emilip, hem tek hem de çoklu doz uygulama sonrasında doruk plazma konsantrasyonlarına 1 saat içinde ulaşılır. Pregabalinin oral biyoyararlanımı %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'dir. Pregabalin plazma proteinlerine bağlanmaz.

#### Biyotransformasyon:

Pregabalin insanlarda göz ardı edilebilir bir metabolizmaya uğrar. Radyoaktif işaretli pregabalin dozu sonrasında, idrardaki radyoaktivitenin yaklaşık %98'i değişmemiş pregabalindir. 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) Farmakokinetik Özellikler, Hastalardaki Karakteristik Özellikler, Böbrek Yetmezliği). Böbrek fonksiyonlarında azalma olan veya hemodiyaliz gören hastalarda doz ayarlaması gereklidir (bkz. Bölüm 4.2 Pozoloji ve Uygulama Şekli, Tablo1)

#### 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 Pozoloji ve Uygulama Şekli, Tablo 1).

##### 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.

##### Geriatrik popülasyon:

Pregabalin klerensi yaş ilerledikçe azalma eğilimi gösterir. Pregabalinin oral klerensindeki azalma, yaş ilerlemesine bağlı olarak kreatinin klerensinde meydana gelen değişikliklerle tutarlılık göstermektedir. Yaşa bağlı olarak renal fonksiyonları azalan hastalarda pregabalin dozunun azaltılması gerekebilir (bkz. bölüm 4.2 Pozoloji ve Uygulama Şekli Tablo 1).

### 5.3. Klinik öncesi güvenilirlik verileri

Hayvanlardaki konvansiyonel güvenilirlik 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.

**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  
Mısır Nişastası  
Talk  
Magnezyum Stearat  
Jelatin  
Titanyum dioksit (E171)  
Kırmızı demir oksit (E172ii)

### **6.2. Geçimsizlikler**

Geçerli değildir.

### **6.3. Raf ömrü**

24 ay

- 6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler**  
25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.
- 6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği**  
Kutuda, PVC/PVDC/Alüminyum blisterde, 14 adet.
- 6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler**  
Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri"ne uygun olarak imha edilmelidir.
- 7. RUHSAT SAHİBİ**  
İ. E. Ulagay İlaç Sanayii Türk A.Ş.  
Davutpaşa Cad. No: 12, 34010  
Topkapı – İSTANBUL  
Tel: 0212 467 11 11  
Faks: 0212 467 12 12
- 8. RUHSAT NUMARASI**  
2014/594
- 9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ**  
İlk ruhsat tarihi: 01.08.2014  
Son ruhsat yenileme tarihi:
- 10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**