

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

SYMRA PLUS B12 225 mg/1 mg sert kapsül

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

Pregabalin 225 mg  
Vitamin B12 1 mg

#### Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için, 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Oral kullanım için kapsül

Pembe renkte toz içeren, kapak kısmı opak turuncu, gövde kısmı opak beyaz renkte, No: 1 sert jelatin kapsüllerdir.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1 Terapötik endikasyonlar

SYMRA PLUS B12, B12 eksikliği saptanan ve gastrointestinal emilim sorunu olmayan hastalarda:

- Periferik nöropatik ağrı,
- Sekonder jeneralize konvülsiyonların eşlik ettiği veya etmediği parsiyel konvülsiyonlu yetişkin hastalarda ek tedavi olarak,
- Yaygın anksiyete bozukluğu,
- Fibromiyalji durumlarında endikedir.

#### 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

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

SYMRA 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.

SYMRA PLUS B12 aç ya da tok karnına alınabilir.

##### Nöropatik Ağrı

SYMRA PLUS B12 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.

Nöropatik ağrıda B12 vitamininin günde 1-4 mg alınması önerilmektedir.

## **Epilepsi**

SYMRA PLUS B12 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 ya da üçe bölünmüş dozlar halinde, günlük 150 – 600 mg'dır. Tedaviye devam edilmesinin gerekliliği düzenli olarak tekrar değerlendirilmelidir.

SYMRA PLUS B12 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 sekli:**

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)

SYMRA PLUS B12 dozu içeriğinde pregabalin miktarına göre aşağıdaki gibi ayarlanmalıdır

**Tablo 1.** Renal Fonksiyonlara Bağlı Olarak Pregabalin Dozunun Ayarlanması

Kreatinin Klerensi (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).

#### **Pediyatrik popülasyon:**

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

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

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

#### **4.3 Kontrendikasyonlar**

SYMRA PLUS B12, 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.

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. Pregabalin kullanılan süre içinde ve kesildikten kısa bir süre sonra Status epilepticus ve grand mal konvülsiyonlar gözlenebilir.

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.

Bazı olgularda böbrek yetmezliği raporlanmış olup 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.

Sebepler-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 ödemle 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 görölen advers reaksiyonların görölme 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, paralitık ileus, konstipasyon gibi) bildirilmiştir. Pregabalin ve opioidler birlikte kullanılacak ise, konstipasyonu önleyici tedbirler alınması düşünölmelidir (özellikle kadın hastalarda ve yaşlı hastalarda).

Pregabalinin, kötüye kullanılan ilaçlarla ilişkili reseptör bölgelerinde aktif olduğu bilinmemektedir. 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, tolerans gelişimi, doz arttırımına eğilim, ilaç arama davranışı belirtilerine karşı hastalar gözlenmelidir.

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

B12 vitamini, omuriliğin subakut dejenerasyonunu maskeleyebileceğinden, tam bir teğhis 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 kullanılmamalıdır. Hamilelikte ve emziren annelerde tavsiye edilen günlük B12 vitamini dozu 2,2 ve 2,6 mcg'dır. B12 vitamini anne sütüne geçer.

B12 vitamini, plazma konsantrasyonlarının yükseldiği optik nöropatilerde kullanılmamalıdır.

**Solunum depresyonu:**

Pregabalin kullanımına bağlı olarak şiddetli solunum depresyonu bildirimleri vardır. Solunum fonksiyonu kısıtlı hastalar, solunumla ilgili veya nörolojik hastalığı olanlar, böbrek yetmezliği olanlar, eş zamanlı santral sinir sistemi depresanı kullananlar ve yaşlılarda bu ciddi advers reaksiyonunun yaşanma riski daha yüksek olabilir. Bu hastalarda doz ayarlaması gerekebilir (bkz. Bölüm 4.2).

#### **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 etanolla 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, paralitik ileus, konstipasyon) bildirilmiştir.

Aşırı miktarda iki haftadan uzun süre alkol alımı veya aminosalisilatlar veya kolsişin, özellikle aminoglikozidlerle kombinasyonu gastrointestinal kanaldan B<sub>12</sub> vitamini absorpsiyonunu azaltabilir; bu tedavileri alan hastalarda B<sub>12</sub> vitamini gereksinimi artar. Antibiyotikler, serum ve eritrosit B<sub>12</sub> vitamini konsantrasyonu mikrobiyolojik ölçüm metodunu etkileyebilir ve yalancı düşük sonuçlara neden olabilir. Yüksek ve devamlı folik asit dozları kanda B<sub>12</sub> vitamini konsantrasyonunu düşürebilir.

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

##### **Pediyatrik popülasyon:**

Etkileşim çalışmaları sadece yetişkinlerde gerçekleştirilmiştir.

##### **Geriyatrik popülasyon:**

Yaşlı gönüllülerde spesifik bir farmakodinamik etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

## 4.6 Gebelik ve laktasyon

### Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

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

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar tedavi süresince etkili doğum kontrolü uygulamak zorundadırlar.

### 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

B vitaminleri emzirme döneminde kullanılabilir. Pregabalin insanlarda anne sütüne geçmektedir (bkz 5.3). Yenidoğanda ve süt çocuklarındaki etkisi bilinmemektedir. 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). İnsanlarda kadınların üreme yeteneği üzerinde bir çalışma yoktur. Erkeklerde 3 aylık tedavinin sperm motilitesi üzerinde etkisi olmadığı gösterilmiştir. İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

## 4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

SYMRA PLUS B12 baş dönmesi ve uyku hali oluşturabilir ve bu nedenle, araç ve makine kullanımı becerisini etkileyebilir. Hastalara SYMRA PLUS B12 tedavisi alırken araç ve kompleks makineler kullanmamaları tavsiye edilir.

## 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 aşağdaki 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).

Tabloda 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	Nazofarenjit
<b>Kan ve lenf sistemi hastalıkları</b>	
Yaygın olmayan	Nötropeni
<b>İmmün sistem hastalıkları</b>	
Yaygın olmayan	Hipersensitivite
Yaygın	Anjiyoödem, alerjik reaksiyonlar
<b>Metabolizma ve beslenme hastalıkları</b>	
Yaygın	İştah artışı
Yaygın olmayan	Anoreksi, hipoglisemi
<b>Psikiyatrik hastalıklar</b>	
Yaygın	Konfüzyon, dezoryantasyon, irritabilite, 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	Disinhibisyon, artmış duygu durumu
<b>Sinir sistemi hastalıkları</b>	
Çok yaygın	Baş dönmesi, somnolans, baş ağrısı
Yaygın	Ataksi, koordinasyon bozukluğu, denge bozukluğu, amnezi, dikkat kaybı, hafıza bozukluğu, tremor, dizartri, parestezi, sedasyon, letarji, baş ağrısı.
Yaygın olmayan	Kognitif bozukluk, bilinç bozukluğu, hipoestezi, nistagmus, konuşma bozukluğu, miyoklonus, hiporefleksi, diskinezi, psikomotor hiperaktivite, postural baş dönmesi, hiperestezi, tat alamama, yanma duygusu, amaçlı hareketlerde tremor, sersemlik/uyuşukluk, senkop
Seyrek	Hipokinezi, parozmi, disgrafi
<b>Göz hastalıkları</b>	
Yaygın	Bulanık görme, diplopi
Yaygın olmayan	Görme bozuklukları, görme alanında bozukluklar, göz kuruluğu gözlerde şişme, görsel keskinlikte azalma, gözlerde ağrı, astenopi, gözyaşında artma
Seyrek	Fotopsi, gözlerde iritasyon, midriyazis, osilopsi, görsel derinlik algısında değişme, periferel görme kaybı, şaşılık, görsel parlaklık
<b>Kulak ve iç kulak hastalıkları</b>	
Yaygın	Vertigo
Yaygın olmayan	Hiperakuzi



**Kardiyak hastalıklar**

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

**Vasküler hastalıklar**

Yaygın olmayan Hipotansiyon, hipertansiyon, yüz kızarması, sıcak basması,  
periferik soğukluk

**Solunum, göğüs ve mediastinal hastalıklar**

Yaygın olmayan Dispne, öksürük, burunda kuruluk  
Seyrek Burun tıkanıklığı, epistaksis, rinit, horlama, boğaz kuruluğu  
Bilinmiyor Solunum depresyonu

**Gastrointestinal hastalıklar**

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

**Deri ve deri altı doku hastalıkları**

Yaygın olmayan Terleme, papüler döküntü, kaşıntı  
Seyrek Soğuk terleme, ürtiker, Stevens-Johnson sendromu

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

Yaygın Kas seğirmesi, eklemlerde şişme, kas krampları, miyalji, artralji,  
Yaygın olmayan sırt ağrısı, kol veya bacaklarda ağrı, kas sertliği  
Seyrek Servikal spazm, boyun ağrısı, rabdomiyoliz

**Böbrek ve idrar yolu hastalıkları**

Yaygın olmayan Dizüri, üriner inkontinans, idrar retensiyonu  
Seyrek Oligüri, böbrek yetmezliği

**Üreme sistemi ve meme hastalıkları**

Yaygın Erektile disfonksiyon  
Yaygın olmayan Ejakülasyonda gecikme, cinsel disfonksiyon  
Seyrek Amenore, göğüs ağrısı, memede akıntı, dismenore, meme büyümesi

**Genel ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar**

Yaygın Periferik ödem, ödem, yürüyüşte anormallik, sarhoşluk hissi,  
anormallik hissi, yorgunluk  
Yaygın olmayan Göğüste sıkışma, düşme, yaygın ödem, ağrı, üşüme, asteni,  
susuzluk, pireksi  
Bilinmiyor Yüz ödemi

**Araştırmalar**

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

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.

Önerildiği şekilde kullanıldığında B12 vitamini ile ilişkili yan etki bildirilmemiştir. Duyarlı kişilerde alerjik reaksiyonlara neden olabilir.

#### 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 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. Seyrek olarak koma bildirilmiştir.

SYMRA PLUS B12 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 grubu: Diğer Antiepileptikler

ATC Kodu: N02BF02

#### **Etki mekanizması:**

##### *Pregabalin*

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 salınımını da 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, pentilenetetrazol kaynaklı eşik klonik nöbetler, doğum yapmış sıçanlardaki hipokampal 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.

### *B12 vitamini*

B12 vitamini organizmada metionin, timidin, protoporfirin biyosentezini aktive eder ve nükleoprotein ile hemoglobinin yapılmasında katalizör vazifesi görerek eritropoezi temin etmektedir. Bu etkilerinden dolayı, pernisyöz anemi ile hiperkrom makrositer anemide tabloyu süratle düzeltmektedir. Nükleoproteinlerin sentezindeki rolü ve lipid metabolizmasındaki etkinliği dolayısıyla nöronların disfonksiyonunda ve miyelin tabakasının rejenerasyonunda çok önemli bir yeri olan B12 vitamini nöropatilerde başarı ile kullanılmaktadır. Yüksek dozda B12 vitamini, siyatik ve trigeminus nevraljisi gibi nörolojik endikasyonlarda kullanılmaktadır.

### **Klinik Deneyim**

#### *Nöropatik Ağrı*

Etkinlik, diyabetik nöropati, postherpetik nevralsi 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 12 haftaya kadar yürütülen klinik çalışmaların 1.haftasında ağrıda azalma görülmüş ve bu düzelme tedavi süresince devam etmiştir.

Periferik nöropatik ağrı için yürütülen kontrollü klinik çalışmalarda pregabalin ile tedavi edilen hastaların %35'i ve plasebo ile tedavi edilen hastaların %18'i, %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 yürütülen 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, güvenlilik 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 Değerlendirme Skalasında (HAM-A) gözlenmiştir. Pregabalinin aynı zamanda HAM-A Psişik 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 dahil edilmiştir. Çalışmada ortalama başlangıç ağrı skoru 6,7'dir. Pregabalin grubuna randomize edilen hastaların %64'ü çalışmayı tamamlanmıştır. 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 optimizasyon 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 alacak şekilde randomize edilerek 6 ay boyunca takip edildiler. Açık etiketli dönemin başlangıcına göre çift kör fazın 2 ardışık ziyaretinde VAS skorunda %30'dan daha 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*

Pregabalin aç olarak uygulandığı zaman süratle emilip, hem tek hem de çoklu doz uygulama sonrasında doruk plazma konsantrasyonlarına 1 saat içinde ulaşılır. Pregabalinin oral biyoyararlanımı  $\geq$  %90 olup dozdan bağımsızdır. Tekrarlanan uygulama sonrasında, kararlı duruma 24 ila 48 saat içinde ulaşılır. Pregabalinin emilim hızı gıdalarla birlikte alındığında düşer ve  $C_{maks}$ 'ta yaklaşık %25-30 bir azalmaya,  $T_{maks}$ 'ta ise yaklaşık 2.5 saatlik bir gecikmeye yol açar. Yine de pregabalinin gıdalarla birlikte alınmasının emilen pregabalin miktarı üzerinde klinik açıdan önemli bir etkisi bulunmamaktadır.

### *B<sub>12</sub> vitamini*

B<sub>12</sub> vitaminin gastrointestinal kanaldan absorpsiyonu gastrik mukozadan yeterli düzeyde intrinsik faktör salgılanmasına bağlıdır. Omeprazol ve lansoprazol gibi ilaçlar gastrik asit ve pepsin salgılanmasını zayıflattığından dolayı B<sub>12</sub> vitamininin absorpsiyonunu etkilemektedir.

### Dağılım:

#### *Pregabalin*

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.

### *B12 vitamini*

Diyetle alınan B12 vitamini proteinlere yüksek oranda bağlanmaktadır ve absorpsiyondan önce proteoliz ve gastrik asilde 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. B12 vitamini-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 B12 düzeyi 200-900 pg/ml olarak kaydedilmiştir. Serum B12 vitamin konsantrasyonunun  $< 200$  pg/ml olması B12 eksikliğini,  $< 100$  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.

### Biyotransformasyon:

#### *Pregabalin*

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.

### *B12 vitamini*

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

### Eliminasyon:

#### *Pregabalin*

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)

### *B12 vitamini*

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

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

*Pregabalin*

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.

*B12 vitamini*

Veri mevcut değildir.

### **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, Tablo1).

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:

Bir farmakokinetik ve tolerabilite çalışmasında 2.5, 5, 10 ve 15 mg/kg/gün'lük doz seviyelerinde epilepsili pediyatrik hastalarda (yaş grupları: 1-23 ay, 2-6 yaş, 7-11 yaş ve 12-16 yaş) pregabalin farmakokinetikleri değerlendirilmiştir.

Açlık durumunda pregabalinin oral alımını takiben, plazma doruk konsantrasyonuna ulaşma zamanı pediyatrik hastalarda genellikle tüm yaş gruplarınıninki ile benzer olmuştur ve 0.5 saat-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 pediyatrik hastalarda ortalama 3 - 4 saat arasında, 7 ve daha büyük yaş grubundaki hastalarda ise 4 - 6 saat arasında olmuştur.

Popülasyon farmakokinetiği analizleri; kreatinin klerensi ile pregabalinin oral klerensinin belirgin şekilde ortak değişken olduğunu, vücut ağırlığı ile de pregabalinin görünür oral dağılım hacminin belirgin şekilde ortak değişken olduğunu göstermiştir ve bu ilişkiler pediyatrik ve yetişkin hastalar için benzer olmuştur.

Pregabalinin farmakokinetiği 3 aydan küçük hastalar için çalışılmamıştır.

#### Geriyatrik 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, Tablo1).

#### 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 plazmadaki miktarın yaklaşık %76'sı oranında, ortalama kararlı durum konsantrasyonları oluşturacak şekilde anne sütüne geçer. 300 mg/gün veya maksimum doz olan 600 mg/gün dozlarında pregabalin kullanan hastaların anne sütünden (ortalama süt tüketiminin 150 ml/kg/gün olduğu varsayılmıştır) geçen tahmini infant dozunun sırasıyla 0.31 veya 0.62 mg/kg/gün olması beklenmektedir. Bu tahmini dozlar, mg/kg bazında toplam günlük maternal dozunun yaklaşık %7'sidir.

### **5.3 Klinik öncesi 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.

#### Fertilite:

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

#### 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

Dikalsiyum fosfat susuz coarse white powder

Sodyum nişasta glikolat

Kolloidal silikon dioksit

*Kapsül yapısındaki yardımcı maddeler:*

Titanyum dioksit (E171)

Sarı demir oksit (E172)

Eritrosin (E127)

Jelatin (sığır kaynaklı jelatin)

### 6.2 Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

### 6.3 Raf ömrü

24 ay

### 6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25 °C'nin altındaki oda sıcaklığında, ışıktan koruyarak saklayınız.

### 6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

56 ve 60 kapsül içeren, Al/Al folyo blister ve karton kutu ambalaj

## **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 Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

## **7. RUHSAT SAHİBİ**

Adı : SANOVEL İLAÇ SAN. VE TİC. A.Ş.  
Adresi : Balabandere Cd. İlaç Sanayi Sk. N.14, 34460 İstinye - Sarıyer/İstanbul  
Tel : (212) 362 18 00  
Faks : (212) 362 17 38

## **8. RUHSAT NUMARASI**

2019/614

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

İlk ruhsat tarihi: 26.11.2019

Ruhsat yenileme tarihi: -

## **10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**