

## KISA ÜRÜN BİLGİLERİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ALYSE 75 mg Kapsül

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

**Etkin madde :** Her kapsül etkin madde olarak 75 mg pregabalin içerir.

#### **Yardımcı maddeler :**

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Kapsül

Beyaz gövde - kırmızı kapaklı sert jelatin kapsül içerisinde beyaz renkli homojen toz karışım.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

##### **Nöropatik Ağrı**

ALYSE (pregabalin) periferik nöropatik ağrıda endikedir.

##### **Epilepsi**

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

##### **Yaygın Anksiyete Bozukluğu**

ALYSE (pregabalin) yaygın anksiyete bozukluğunda endikedir.

#### 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

##### **Pozoloji**

Günlük doz aralığı 150-600 mg aç ya da tok karnına alınabilir.

##### **Uygulama sıklığı ve süresi:**

##### **Nöropatik Ağrı**

ALYSE (pregabalin) tedavisinin önerilen başlangıç dozu, aç ya da tok karnına günde iki kez 75 mg'dır (150 mg/gün).

Klinik çalışmalarda 150 ila 600 mg/gün dozunda pregabalin alan hastalarda etkinlik kanıtlanmıştır. Hastaların çoğunluğu için en uygun doz günde iki kez 75 mg'dır. Pregabalinin etkinliği ilk hafta içinde görülür. Ancak, 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**

ALYSE (pregabalin) tedavisinin önerilen başlangıç dozu, aç ya da tok karına günde iki kez 75 mg'dır (150 mg/gün). Klinik çalışmalarda 150 ila 600 mg/gün dozunda pregabalin alan hastalarda etkinlik kanıtlanmıştır. Pregabalinin etkinliği ilk hafta içinde görülür.-Ancak, 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.

ALYSE 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 antikonvülsan ilaçlar da pregabalinin plazma konsantrasyonlarını değiştirmez (Bkz. Bölüm 4.5 Diğer Tıbbi Ürünlerle Etkileşim ve Diğer Etkileşim Şekilleri).

## **Yaygın Anksiyete Bozukluğu**

Doz aralığı ikiye bölünmüş dozlar halinde, günlük 150 - 600 mg'dır. Tedaviye devam edilmesinin gerekliliği düzenli olarak tekrar değerlendirilmelidir.

ALYSE (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.

## **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 ( $CL_{cr}$ ) (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+

TID = Günde üç doz BID = Günde iki doz QD = Günde tek doz

\* Toplam günlük doz (mg /gün) mg/doz sağlayacak şekilde doz rejimiyle belirtildiği gibi bölünmelidir

+ Ek doz, tek bir ilave dozdur

#### **Karaciğer yetmezliği:**

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda herhangi bir doz ayarlamasına gerek yoktur (bkz. Bölüm 5.2 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)

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

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

#### **4.3. Kontrendikasyonlar**

Etken 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.

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.

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.

#### **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'dir.

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

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.

#### **Gebelik dönemi**

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

#### **Laktasyon dönemi**

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

#### **Üreme yeteneği/ Fertilité**

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 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	Disinhibisyon, artmış duygu durumu

### **Sinir sistemi bozuklukları**

Çok yaygın	Baş dönmesi, somnolans
Yaygın	Ataksi, koordinasyon bozukluğu, denge bozukluğu, amnezi, dikkat kaybı, hafıza bozukluğu, tremor, dizatri, parestezi, sedasyon, letarji
Yaygın olmayan	Kognitif bozukluk, 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

### **Göz bozuklukları**

Yaygın	Bulanık görme, diplopi
Yaygın olmayan	Görme bozuklukları, görme alanında bozukluklar, göz kuruluğu, gözlerde şişme, görsel keskinlikte azalma, gözlerde ağrı, astenopi, gözyasında 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

### **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, epistaksis, 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 deri altı doku bozuklukları**

Yaygın olmayan	Terleme, papüler döküntü
Seyrek	Soğuk terleme, ürtiker

**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

**Böbrek ve idrar yolu bozuklukları**

Yaygın olmayan	Dizüri, üriner inkontinans
Seyrek	Oligüri, böbrek yetmezliği

**Üreme sistemi ve meme bozuklukları**

Yaygın	Eretil disfonksiyon
Yaygın olmayan	Ejakülasyonda gecikme, cinsel disfonksiyon
Seyrek	Amenore, göğüs ağrısı, memede akıntı, dismenore, memede hipertrofi

**Genel ve uygulama bölgesine ilişkin bozukluklar**

Yaygın	Periferik ödem, ödem, yürüyüşte anormallik, sarhoşluk hissi, anormallik hissi, yorgunluk
Yaygın olmayan	Göğüste sıkışma, düşme, yaygın ödem, ağrı, üşüme, asteni, susuzluk
Seyrek	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

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

<b>Bağışıklık sistemi bozuklukları</b>	: Anjiyoödem, alerjik reaksiyon, aşırı duyarlılık
<b>Sinir sistemi bozuklukları</b>	: Baş ağrısı, bilinç kaybı, zihinsel bozukluk
<b>Kardiyak bozukluklar</b>	: Konjestif kalp yetmezliği
<b>Göz bozuklukları</b>	: Keratit
<b>Gastrointestinal bozukluklar</b>	: Dil ödemi, ishal, mide bulantısı
<b>Genel ve uygulama bölgesine ilişkin bozukluklar:</b>	Malez (halsizlik, kırıklık)
<b>Deri ve deri altı doku bozuklukları</b>	: Yüzde şişme, kaşıntı
<b>Böbrek ve idrar yolu bozuklukları</b>	: Üriner retansiyon
<b>Solunum ve göğüs bozuklukları</b>	: Pulmoner ödem

**4.9. Doz aşımı ve tedavisi**

15 g'a kadar olan doz aşımında, 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

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

#### **Etki mekanizması:**

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

Elde edilen kanıtlar, hayvan modellerinde analjezik ve antikonvülzan aktivite için pregabalinin  $\alpha_2\text{-}\delta$  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  $\text{GABA}_a$  veya  $\text{GABA}_b$  reseptörleriyle etkileşime girmez; direk olarak  $\text{GABA}_a$ ,  $\text{GABA}_b$  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, pentilenetrazol 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 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 13 haftaya kadar yürütülen klinik çalışmaların 1 .haftasında ağrı 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 >%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 Deđerlendirme Skalasında (HAM-A) gözlenmiştir. Pregabalinin aynı zamanda HAM-A Psikiş ve Somatik alt skalalarını da anlamlı derecede azalttığu 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.

## **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 uygulandığu 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 geçtiğu gösterilmiştir. Pregabalinin sıçanlarda plasentayı geçtiğu ve laktasyon dönemindeki sıçanların sütünde var olduğu gösterilmiştir. İnsanlarda, pregabalinin oral uygulama sonrasındaki görönen dağılım hacmi yaklaşık 0.56 L/kg'dır. Pregabalin plazma proteinlerine bağlanmaz.

**Biyotransformasyon:**

Pregabalin insanlarda göz ardı edilebilir bir metabolizmaya uğrar. Radyoaktif işaretli pregabalin dozu sonrasında, idrardaki radyoaktivitenin yaklaşık %98'i değişmemiş 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.

**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 Tablo 1).

### **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 >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 >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 hemanjiyosarkom 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 brüksizm 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**

Mikrokristalin selüloz (tip 102)

Mısır nişastası

Talk

Magnezyum stearat

### **6.2. Geçimsizlikler**

Geçerli değildir.

### **6.3. Raf ömrü**

24 ay

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

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

## **6.5. Ambalajın niteliđi ve içeriđi**

PVC/PVDC/Al blisterde 14 ve 28 kapsül.

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

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

## **7. RUHSAT SAHİBİ**

Abdi İbrahim İlaç San. ve Tic. A.Ş.  
Reşitpaşa Mah. Eski Büyükdere Cad. No: 4 34467  
Maslak /Sarıyer/ İSTANBUL  
Tel: 0212 366 84 00  
Faks: 0212 276 20 20

## **8. RUHSAT NUMARASI**

231/19

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

İlk ruhsat tarihi : 21/04/2011

Ruhsat yenileme tarihi :

## **10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**