KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI
PRECOBAL® 75 mg/1 mg kapsül

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM
Etkin madde:
Pregabalin …….. ……... 75 mg
Vitamin B_{12} (Mekobalamin)…… 1 mg
Yardımcı maddeler:
Ponsa 4R……..... 0,16 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM
Kapsül.
Baş opak kırmızı, gövde opak yeşil renkli jelatin kapsül.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER
4.1. Terapötik endikasyonlar
PRECOBAL, B_{12} eksikliği saptanan ve gastrointestinal emilim sorunu olmayan hastalarda;
- Periferik nöropatik ağrı (diyabetik, postherpetik gibi)
- Sekonder jeneralize konvülsiyonların eşlik ettiği ya da etmediği parsiyel konvülsiyonlu yetişkin hastalarda ek tedavi olarak
- Yaygın anksiyete bozukluğu
- Fibromiyalji durumlarında endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli
Pozoloji:
PRECOBAL tek başına ya da yiyeceklerle birlikte oral yoldan günlük toplam pregabalin dozu 150-600 mg olacak şekilde alınır.
PRECOBAL aç veya tok karnına alınabilir.

Uygulama sıklığı ve süresi:
Nöropatik ağrı
Pregabalin tedavisinin önerilen başlangıç dozu 150 mg/gün'dür. Klinik çalışmalarda 150-600 mg dozda pregabalin alan hastalarda etkililik kanıtlanmıştır.

Her bir hastanın yanıtına ve tolere edebilirliğine göre doz 3-7 günlük bir aradan sonra günde iki kez 150 mg'a ve ek bir haftadan sonra günde iki kez 300 mg maksimum doza çıkartılabilir.

Nöropatik ağrıda mekobalaminin günde 1-4 mg alınması önerilmektedir.

Epilepsi
Pregabalin tedavisine aç ya da tok karnına günde iki kez 75 mg ile başlanması önerilir. Klinik çalışmalarda 150-600 mg/gün pregabalin alan hastalarda etkililik kanıtlanmıştır. Pregabalinin etkililiği ilk hafta içinde görülür. Ancak, her bir hastanın yanıtına ve tolere edebilirliğine göre doz 1 hafta sonra günde iki kez 150 mg'a ve gerekirse ek bir haftadan sonra günde iki kez 300 mg'lık maksimum doza çıkartılabilir.

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

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) Etkililik 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:

Böbrek yetmezliği olan hastalarda doz sınırlaması ve dikkatli kullanılması gerekmektedir. Pregabalin sistemik dolaşımdan başlıca böbrekler yoluyla ile değişmemiş ilaç şeklinde atılır. Pregabalin klerensi direkt kreatinin klerensiyle orantılı olduğundan böbrek fonksiyonları azalmış hastalarda doz aşağıdaki formül kullanılarak kreatinin klerensine göre tablo 1'de gösterildiği gibi azaltılmalıdır (Tablo 1).

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

Pregabalin plazmadan hemodiyaliz ile etkin bir şekilde uzaklaştırılır (4 saatte ilacın %50'si). Hemodiyaliz gören hastalarda doz böbrek fonksiyonlarına göre ayarlanmalıdır. Günlük doza ilaveten 4 saatlik hemodiyaliz tedavisinin hemen sonrasında ek doz uygulanmalıdır (Tablo 1).

PRECOBAL dozu içeriğinde pregabalin miktarına göre aşağıdaki gibi ayarlanmalıdır.

Tablo 1. Böbrek fonksiyonlarına göre pregabalin doz ayarlaması

Kreatinin klerensi (ml/dak)	**Günlük toplam pregabalin dozu (mg/gün)***		**Doz rejimi**
	Başlangıç dozu (mg/gün)	**Maksimum doz (mg/gün)**	
≥ 60	150	600	Günde 2 veya 3 defa
30-60	75	300	Günde 2 veya 3 defa
15-30	25 - 50	150	Günde 1 veya 2 defa
< 15	25	75	Günde 1 defa
Hemodiyaliz sonrası uygulanan ek doz (mg) ↕			
	25	100	Tek doz↕

* Toplam günlük doz (mg/doz), doz rejimine göre bölünmelidir.

↕ Ek doz tek bir ilave dozdur.

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliği olanlarda doz ayarlaması gerekli değildir (Bkz. Bölüm 5.2.).

Pediyatrik popülasyon:
Pregabalin/B_{12} vitamini kombinasyonunun 18 yaş altındaki hastalarda kullanımına ilişkin hiçbir veri olmadığından, bu yaş grubunda kullanımı önerilmemektedir.

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

4.3. Kontrendikasyonlar
PRECOBAL, pregabalin, mekobalamin veya içeriğindeki herhangi bir maddeye karşı aşırı duyarlılığı olanlarda kontrendikedir.
Leber hastalığı olanlarda kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri
Pregabalin:
Mevcut klinik deneyimlere göre pregabalin tedavisi sırasında kilo alan bazı diyabet hastalarında hipoglisemik ilaç tedavisinin ayarlanması gerekebilir.

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

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

Kontrollü çalışmalarda, pregabalin ile tedavi edilen hastalarda bulanık görme oranı plasebo alanlardan daha fazla bulunmuş fakat devamlı dozlama yapılan vakaların çoğunda düzelmiştir. Oftalmolojik test yapılan klinik çalışmalarda görme keskinliğinde azalma ve görüş alanında değişim insidansı pregabalin alanlarda plasebo alanlardan daha fazla bulunmuştur. Fundoskopik değişim insidansı ise plasebo alanlarda daha yüksek bulunmuştur.

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

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

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

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

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

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

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

Omurilik hasarı nedeniyle gelişen santral nöropatik ağrı tedavisinde genel olarak advers olaylar ve özellikle uyku hali olmak üzere santral sinir sistemiyle ilişkili advers olay insidansı artmıştır. Bu durumun tedavisi için eş zamanlı verilmesi gereken ilaçların (örn. antispastisite ilaçları) ilave etkisiyle ilgili olabilir. Bu endikasyon için pregabalin verildiğinde bu durum göz önünde bulundurulmalıdır.

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

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

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

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

Solunum Depresyonu
Pregabalin kullanımına bağlı olarak şiddetli solunum depresyonu raporları bildirilmiştir. Solunum fonksiyonu kısıtlı hastalar, solunumla ilgili hastalığı veya nörolojik hastalığı olanlar, böbrek yetmezliği olanlar, eşzamanlı santral sistemi depresanı kullananlar ve yaşlılarda bu advers reaksiyonun daha şiddetli yaşanması riski vardır. Bu hastalarda doz ayarlaması gerekebilir (bkz. bölüm 4.2).

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

Mekobalaminin uygulanması esnasında enfeksiyon, üremi, folik asit veya demir eksikliğinin ortaya çıkışı ile kemik iliğini suprese edici etkileri olan ilaçların (kloramfenikol) kullanılması mekobalamine karşı terapötik cevabı azaltabilir. Ağır anemi ve doku anoksisi olan hastalarda ve yaşlılarda acil önlemler gerekebilir. Bunlarda kan transfüzyonu, yüksek dozda mekobalamin ve folik asit tedavisi derhal uygulanmalıdır.

Hamilelikteki mekobalamin eksikliği olduğu kanıtlanmamışsa kullanılmamalıdır. Hamilelikte ve emziren annelerde tavsiye edilen günlük mekobalamin dozu 2,2 ve 2,6 mcg'dır. Mekobalamin anne sütüne geçer.

PRECOBAL, ponsa 4R içerdiğinden alerjik reaksiyonlara sebep olabilir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Pregabalin idrarla büyük oranda değişmeden atıldığı (idrarda dozun <%2'si metabolittir), insanlarda ihmal edilebilir düzeyde metabolize olduğu, *in vitro* ortamda ilaç metabolizmasını inhibe etmediği ve plazma proteinlerine bağlanmadığı için farmakokinetik etkileşim oluşturması veya etkileşime girmesi beklenmemektedir.

İn vivo çalışmalarda pregabalin ile fenitoin, karbamazepin, valporik asit, lamotrigin, gabapentin, lorazepam, oksikodon veya etanol arasında klinik açıdan anlamlı farmakokinetik etkileşim saptanmamıştır. Popülasyon farmakokinetiği analizinde oral antidiyabetikler, diüretikler, insülin, fenobarbital, tiagabin ve topiramatın pregabalin klerensi üzerinde klinik açıdan anlamlı bir etkisinin olmadığı görülmüştür.

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

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

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

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

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

Yüksek ve devamlı folik asit dozları kanda mekobalamin konsantrasyonunu düşürebilir.
Alkol mekobalamin emilimini azaltır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik Kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)
PRECOBAL kullanımı sırasında etkili doğum kontrol önlemleri alınmalıdır.

Gebelik dönemi
PRECOBAL içeriğindeki pregabalin ile hayvanlarda yapılan çalışmalarda üreme toksisitesi saptanmıştır. İnsanlar için potansiyel risk bilinememektedir. Bu nedenle PRECOBAL açıkça gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi
Pregabalinin insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir ancak sıçanların sütünde saptanmıştır. Bu nedenle PRECOBAL emzirme döneminde kullanılmamalıdır.

Üreme yeteneği/ Fertilite
Veri mevcut değildir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler
PRECOBAL baş dönmesi ve uyku hali oluşturabilir ve bu nedenle, araç ve makine kullanımı becerisini etkileyebilir.

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

Aşağıdaki tabloda plasebodan daha fazla görülen advers reaksiyonlar sıklığa göre sıralanmıştır: Çok yaygın (≥1/10); yaygın (≥1/100 ila < l/10); yaygın olmayan (≥1/1.000 ila < l/100); seyrek (≥1/10.000 ila <l/1.000); çok seyrek (< l/10.000), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

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

Enfeksiyon ve enfestasyonlar
Yaygın: Nazofarenjit

Kan ve lenf sistemi hastalıkları
Yaygın olmayan: Nötropeni
Bilinmiyor: Polisitemia vera

Bağışıklık sistemi hastalıkları
Yaygın olmayan: Hipersensitivite,
Seyrek: Anjiyoödem, alerjik reaksiyonlar

Metabolizma ve beslenme hastalıkları
Yaygın: İştah artışı
Yaygın olmayan: Anoreksi, hipoglisemi

Psikiyatrik hastalıklar
Yaygın: Öfori hali, konfüzyon, iritabilite, libido azalması, dezoryantasyon, uykusuzluk
Yaygın olmayan: Halüsinasyon, panik atak, huzursuzluk, ajitasyon, depresyon, sıkıntı, ruh hali değişikliği, artmış duygu durum, agresyon, benlik yitimi, kelime bulma zorluğu, anormal rüya, libido artması, anorgazmi, apati
Seyrek: Disinhibisyon (şartlı refleks yitimi)

Sinir sistemi bozuklukları
Çok yaygın: Baş dönmesi, uyku hali, baş ağrısı
Yaygın: Ataksi, koordinasyon bozukluğu, tremor, dizartri, amnezi, hafıza bozukluğu, dikkat kaybı, parestezi, hipoestezi, sedasyon, denge bozukluğu, letarji
Yaygın olmayan: Senkop, sersemlik, miyoklonus, bilinç kaybı, psikomotor hiper aktivite, agüzi (tat alma duygusunu kaybetme), diskinezi (istemli hareketlerin bozulması), postural baş dönmesi, aşırı titreme, nistagmus, bilişsel bozukluk, zihinsel bozukluk, konuşma bozukluğu, reflekslerde azalma, hiperestezi, yanma hissi, halsizlik
Seyrek: Konvülsiyon, parozmi (koku alma duyusunun bozulması), hipokinezi, disgrafi
Bilinmiyor: Anksiyete, sinirlilik hali

Göz hastalıkları
Yaygın: Bulanık görme, diplopi
Yaygın olmayan: Periferik görme kaybı, görme bozuklukları, gözlerde şişme, görüş alanı bozukluğu, görsel keskinlikte azalma, gözlerde ağrı, görüş zafiyeti, fotopsi, göz kuruluğu,

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

Kulak ve iç kulak hastalıkları
Yaygın: Vertigo
Yaygın olmayan: Hiperakuzi

Kardiyak hastalıklar
Yaygın olmayan: Taşikardi, birinci dereceden atrioventriküler blok, sinüs bradikardisi, konjestif kalp yetmezliği
Seyrek: QT uzaması, sinüs taşikardisi, sinüs aritmisi
Bilinmiyor: Periferik vasküler tromboz

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

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar
Yaygın olmayan: Dispne, epistaksis, öksürük, burun tıkanıklığı, rinit, horlama, burunda kuruluk
Seyrek: Pulmoner ödem, boğazda baskı hissi
Bilinmiyor: Solunum depresyonu

Gastrointestinal hastalıklar
Yaygın: Kusma, bulantı, ağız kuruluğu, konstipasyon, diyare, gaz, abdominal şişkinlik
Yaygın olmayan: Gastroözofageal reflü hastalığı, aşırı tükürük salgısı, oral hipoestezi
Seyrek: Assit, pankreatit, dilde şişme, disfaji
Bilinmiyor: Dispepsi, glossit

Deri ve deri altı doku hastalıkları
Yaygın olmayan: Papüler döküntü, ürtiker, aşırı terleme, kaşıntı
Seyrek: Stevens Johnson sendromu, soğuk ter, inflamatuvarlı akne oluşumu veya alevlenmesi, folikülit oluşumu veya alevlenmesi
Bilinmiyor: Geçici ekzantem

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları
Yaygın: Kas krampları, artralji, sırt ağrısı, uzuvlarda ağrı, servikal spazm

Yaygın olmayan: Kas seğirmesi, eklemlerde şişme, miyalji, boyun ağrısı, kas katılığı
Seyrek: Rabdomiyoliz
Bilinmiyor: Artrit

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları
Yaygın olmayan: İdrarını tutamama, dizüri
Seyrek: Böbrek yetmezliği, oligüri, idrar tutulumu (retansiyonu)

Üreme sistemi ve meme hastalıkları
Yaygın: Erektil disfonksiyon
Yaygın olmayan: Ejakülasyonda gecikme, cinsel fonksiyon bozukluğu, dismenore, göğüs ağrısı
Seyrek: Amenore, meme akıntısı, meme hipertrofisi, jinekomasti

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar
Yaygın: Yürüyüşte anormallik, düşme, sarhoşluk hissi, anormal hissetme, yorgunluk, periferik ödem, ödem
Yaygın olmayan: Yaygın ödem, yüzde ödem, göğüs sıkışması, ağrı, pireksi, asteni, susama, titreme

Araştırmalar
Yaygın: Kilo artışı
Yaygın olmayan: Kan kreatinin fosfokinaz seviyesinde yükselme, alanin aminotransferaz seviyesinde yükselme, aspartat aminotransferaz seviyesinde yükselme, kan glukozunda yükselme, trombosit sayımında azalma, kan kreatininde artma, kan potasyumunda düşme, kilo kaybı
Seyrek: Lökosit sayısında azalma.

Uzun veya kısa süreli pregabalin tedavisi sonlandırıldığında bazı hastalarda tedavinin sonlandırılmasıyla ilişkili semptomlar görülmüştür. Bunlar arasında uykusuzluk, baş ağrısı, bulantı, anksiyete, diyare, grip sendromu, konvülsiyon, sinirlilik, depresyon, ağrı, terleme ve baş dönmesi yer almıştır. Tedavi başlangıcında hasta bu durum hakkında bilgilendirilmelidir.

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

Mekobalamin

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

Kan ve lenf sistemi hastalıkları
Bilinmiyor: Polisitemia vera

Bağışıklık sistemi hastalıkları
Bilinmiyor: Aşırı duyarlılık reaksiyonları

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

Kardiyak hastalıkları
Bilinmiyor: Konjestif kalp yetmezliği, periferal vasküler tromboz

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları
Bilinmiyor: Dispne, pulmoner ödem

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

Deri ve deri altı doku hastalıkları
Seyrek: İnflamatuvarlı akne oluşumu veya alevlenmesi, folikülit oluşumu veya alevlenmesi
Bilinmiyor: Kaşıntı, geçici ekzantem

Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları
Bilinmiyor: Artrit, sırt ağrısı ve miyalji

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları
Bilinmiyor: Vücutta şişme, sırt ağrısı, genel ağrı

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye

Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Pregabalin ile 15 grama kadar olan dozlarda beklenmeyen bir advers reaksiyon bildirilmemiştir.
Pazarlama sonrasında pregabalin ile doz aşımında en sık bildirilen yan etkiler uyku hali, zihin karışıklığı, ajitasyon ve huzursuzluktur.
Doz aşımı durumunda suda çözünen vitaminler idrarla atılır. Acil durumlar için bir prosedür veya antidot yoktur.
PRECOBAL ile doz aşımının tedavisinde genel destekleyici önlemler alınmalı, gerekirse hemodiyalize de başvurulmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grubu: Diğer Antiepileptikler (pregabalin), Vitamin B_{12} (mekobalamin)
ATC Kodu: N03AX

Pregabalin
Yapılan *in vitro* çalışmalar, pregabalinin santral sinir sistemindeki (SSS) voltaja duyarlı kalsiyum kanallarının yardımcı alt ünitesine (α_2-δ proteini) bağlanarak [^{3}H]-gabapentinin yerini aldığını göstermektedir. Elde edilen kanıtlar, hayvan modellerinde analjezik ve antikonvülsan etki için pregabalinin α_2-δ bölgesine bağlanması gerektiğini göstermektedir. Buna ek olarak, pregabalin glutamat, noradrenalin ve P maddesi dahil olmak üzere çok sayıda nörotransmitterin salınımını da azaltmaktadır. Bu etkinin pregabalinin klinik farmakolojisi açısından önemi bilinmemektedir.
Pregabalin reseptör bölgelerine afinite göstermez veya konvülsiyon ya da ağrı tedavisinde kullanılan birçok yaygın ilacın etkisine bağlı yanıtlarda değişikliğe yol açmaz. Pregabalin $GABA_A$ veya $GABA_B$ reseptörleriyle etkileşime girmez; metabolik şekilde GABA'ya veya bir GABA agonistine dönüştürülmez; GABA geri alınımını veya yıkımını inhibe etmez.
Pregabalin, hiperaljezi ve allodini de dahil olmak üzere nöropatik ve cerrahi sonrası ağrı bulunan hayvan modellerinde ağrıyla ilgili davranışları önler.

Mekobalamin
Mekobalamin organizmada metionin, timidin, protoporfirinin 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 mekobalamin nöropatilerde başarı ile kullanılmaktadır. Yüksek dozda mekobalamin, siyatik ve trigeminus nevraljisi gibi nörolojik endikasyonlarda kullanılmaktadır.

Klinik çalışmalar

Nöropatik ağrı

Diyabetik nöropati, post herpetik nöralji ve omurilik hasarında etkililiği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Diğer nöropatik ağrı modellerinde etkinliği çalışılmamıştır.

Pregabalin, 10 kontrollü klinik çalışmada incelenmiş ve günde iki ve üç defa pregabalin verilen doz rejimlerinin genel etkililik ve güvenlilik profilleri benzer bulunmuştur.

12 haftaya kadar süren klinik çalışmalarda hem periferik hem de santral nöropatik ağrı birinci hafta içerisinde azalmış ve tüm tedavi süresince ağrıdaki bu azalma korunmuştur.

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

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

Epilepsi

Pregabalin günde iki veya üç defa dozlama yapılan 12 haftalık 3 kontrollü klinik çalışmada incelenmiştir. Günde iki ve üç defa dozlamanın genel etkililik ve güvenlilik profilleri benzer bulunmuştur.

Birinci haftada nöbet sıklığında azalma saptanmıştır.

Yaygın anksiyete bozukluğu

Pregabalin 4-6 hafta süreli 6 kontrollü çalışmada, yaşlılarda 8 haftalık bir çalışmada ve 6 aylık relaps önleme fazı olan uzun süreli relaps önleme çalışmasında incelenmiştir.

Hamilton Anksiyete Derecelendirme Skalası (HAM-A) kullanılarak yapılan değerlendirmede birinci haftada yaygın anksiyete bozukluğu semptomlarında hafifleme görülmüştür.

Kontrollü klinik çalışmalarda (4-8 haftalık) pregabalin tedavisi alan hastaların %52'sinde ve plasebo alanların %38'inde başlangıca göre toplam HAM-A skorunda %50 oranında düzelme görülmüştür.

Kontrollü çalışmalarda pregabalin ile tedavi edilen hastalarda plaseboya kıyasla daha yüksek oranda bulanık görme bildirilmiş, bununla birlikte çoğu vakada dozlamanın sonlandırılmasıyla düzelmiştir. Klinik çalışmalarda 3600'ün üstünde hastaya oftalmolojik test uygulanmıştır. Bu hastalarda görme keskinliği pregabalin alanların %6,5, plasebo alanların %4,8'inde azalmıştır. Pregabalin alan hastaların %12,4'ünde ve plasebo alanların %11,7'sinde görüş alanında değişim gözlenmiştir. Pregabalin alan hastaların %1,7'si ve plasebo alanların %2,1'inde fundoskopik değişiklikler gözlenmiştir.

Fibromiyalji
Pregabalinin etkililiği 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 yanı sıra 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 farmakokinetik özellikleri sağlıklı gönüllülerde, antiepileptik ilaç alan epilepsili hastalarda ve kronik ağrısı olan hastalarda benzer bulunmuştur.

Emilim :

Pregabalin

Pregabalin aç karnına uygulandığında hızla emilir ve hem tek hem de çoklu doz uygulamasından 1 saat sonra maksimum plazma konsantrasyonlarına ulaşır. Pregabalinin oral biyoyararlanımı ≥%90 olup dozdan bağımsızdır. Tekrarlı doz uygulaması sonrasında kararlı duruma 24-48 saat içinde ulaşır. Pregabalinin emilim hızı besinlerle birlikte alındığında düşer ve C_{maks}'ta yaklaşık %25-30 bir azalmayla ve T_{maks}'ta ise yaklaşık 2,5 saatlik gecikme görülür. Bununla beraber, pregabalinin besinlerle birlikte alınmasının pregabalinin emilim miktarı üzerinde klinik açıdan anlamlı bir etkisi bulunmamaktadır.

Mekobalamin

Mekobalamin gastrointestinal kanaldan absorbsiyonu gastrik mukozadan yeterli düzeyde intrinsik faktör salgılanmasına bağlıdır. Omeprazol ve lansoprazol gibi ilaçlar gastrik asit ve pepsin salgılanmasını zayıflattığından dolayı mekobalaminin absorbsiyonunu etkilemektedir.

Dağılım :

Pregabalin

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

Mekobalamin

Diyetle alınan mekobalamin proteinlere yüksek oranda bağlanmaktadır ve absorbsiyondan önce proteoliz ve gastrik asitle proteinden ayrılmaktadır. Serbest mekobalamin midede intrinsik faktöre bağlanmaktadır. İntrinsik faktör, gastrik mukozadan salgılanan, mekobalaminin gastrointestinal yoldan aktif absorbsiyonu için gerekli glikoprotein yapıda bir maddedir. Mekobalamin-intrinsik faktör kompleksi ince bağırsağa geçerek ileumdaki reseptörlere bağlanmaktadır. Bu kompleks kalsiyum ve ph>6 olduğu ortamlarda reseptörlere tutunmaktadır. Oral uygulama sonucu mekobalamin absorbsiyonunun düşük oluşu mide veya ileumun yapısal veya fonksiyonel bir bozukluğundan kaynaklanıyor olabilir. Pernisyöz

anemili hastalarda eş zamanlı intrinsik faktör uygulamasıyla mekobalaminin absorbsiyon derecesi artmaktadır. Plazma doruk konsantrasyonlarına 8-12 saatte ulaşmaktadır. 450 pg/ml'lik ortalama normal plazma kansantrasyonlarında normal serum mekobalamin düzeyi 200-900 pg/ml olarak kaydedilmiştir. Serum mekobalamin konsantrasyonunun <200 pg/ml olması mekobalamin eksikliğini, <100 pg/ml olması ise megaloblastik anemi veya nörolojik hasar olduğunu işaret etmektedir. B_{12} vitamini karaciğer, kemik iliği ve plasenta dahil diğer dokularda dağılım göstermektedir. Sağlıklı bir bireyin vücudunda depo edilebilecek mekobalamin miktarı 1-11 mg arasındadır. %50-90 oranında karaciğerde depolanmaktadır.

Metabolizma :

Pregabalin

Pregabalin insanlarda ihmal edilebilir düzeyde metabolize olur. Radyoaktif işaretli pregabalin uygulaması sonrasında idrardaki radyoaktivitenin yaklaşık %98'i değişmemiş pregabalindir. Pregabalinin idrarda bulunan ana metaboliti olan N-metillenmiş türevi dozun %0,9'unu oluşturur. Preklinik çalışmalarda pregabalinin S-enantiomerinin R-enantiomerine rasemizasyonu görülmemiştir.

Mekobalamin

Mekobalaminin karaciğerde koenzim formuna dönüştürülerek vücutta bu formuyla depo edildiği düşünülmektedir.

Eliminasyon :

Pregabalin

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

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

Mekobalamin

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

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Pregabalin

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

Mekobalamin
Veri mevcut değildir.

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

Geriyatrik popülasyon (65 yaş üstü):
Pregabalin klerensi yaş ilerledikçe azalma eğilimi gösterir. Pregabalinin oral klerensindeki bu azalma yaşın ilerlemesine bağlı olarak kreatinin klerensinde meydana gelen değişikliklerle uyumludur. Yaşa bağlı olarak böbrek fonksiyonları azalan hastalarda pregabalin dozunun azaltılması gerekebilir.

Böbrek yetmezliği:
Pregabalinin klerensi kreatinin klerensiyle doğru orantılıdır. Buna ek olarak, pregabalin plazmadan hemodiyalizle etkin şekilde uzaklaştırılmaktadır (4 saatlik hemodiyaliz sonrasında, plazma pregabalin konsantrasyonları yaklaşık %50 oranında düşmüştür). Böbrek ana atılım yolu olduğu için, böbrek yetmezliği olan hastalarda dozun azaltılması ve hemodiyalizin ardından ilave doz uygulaması gereklidir.

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

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri
Hayvanlarda yürütülen konvansiyonel güvenlilik farmakolojisi çalışmalarında klinik olarak ilişkili dozlarda pregabalin iyi tolere edilmiştir. Sıçanlarda ve maymunlarda yürütülen tekrarlı doz toksisite çalışmalarında hipoaktivite, hiperaktivite ve ataksi dahil olmak üzere SSS üzerinde etkiler görülmüştür. Yaşlanmış albino sıçanlara insanlar için önerilen maksimum klinik dozun ≥ 5 misli dozlar uzun süreli uygulandığında retinal atrofi insidansı artmıştır.

Pregabalin fare, sıçan veya tavşanlarda teratojen değildir. Sıçan ve tavşanlarda insan maruziyetinin üstünde maruziyette fetal toksisite gözlenmiştir. Prenatal/postnatal toksisite

çalışmalarında, insanlar için önerilen maksimum dozun >2 misli maruziyette pregabalin yavrularda gelişimsel toksisiteyi indüklemiştir.

Yapılan bir dizi i*n vitro* ve *in vivo* testte pregabalin genotoksik bulunmamıştır.

Sıçanlarda ve farelerde iki yıllık karsinojenite çalışmaları yürütülmüştür. Önerilen maksimum klinik doz olan 600mg/gün uygulamasının ortalama maruziyetinin 24 misli maruziyette ratlarda tümör oluşumu gözlenmemiştir. Farelerde insanlarda ortalama maruziyete eş maruziyette tümör insidansında artış görülmemiş fakat daha yüksek maruziyette hemanjiyosarkom insidansında artış gözlenmiştir. Pregabalinin tümör oluşumunu indüklediği genotoksik olmayan mekanizmada platalet değişikleri ve ilişkili endotel hücre proliferasyonu rol oynar. Bu platalet değişiklikleri insanlar veya ratlarda kısa süreli ve sınırlı sayıda uzun süreli klinik verilerde bulunmamaktadır. İnsanlarda riski gösteren kanıt bulunmamaktadır.

Yavru sıçanlarda toksisite tipleri yetişkin ratlarda görülenlerden kalitatif olarak farklı değildir. Bununla birlikte yavru sıçanlar daha hassastır. Terapötik maruziyetlerde hiperaktivite ve bruksizmin SSS klinik belirtileri ve bazı gelişim değişikliklerine ilişkin kanıtlar bulunmuştur.

İnsanlar için terapötik dozların 5 misli dozlarda östrus döngüsü üzerine etkiler gözlenmiştir.

İnsanlar için terapötik maruziyetin >2 misli maruziyette yavru sıçanlarda 1-2 hafta sonra işitsel irkilme cevabında azalma görülmüştür. Dokuz hafta sonra bu etki görülmemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Mikrokristalin selüloz (E460)
Kalsiyum hidrojen fosfat dihidrat
Mısır nişastası
Susuz kolloidal silika
Talk (E553b)
Titanyum dioksit (E171)
Ponsa 4R (E124)
Patent mavi V (E131)
Kinolin sarısı (D&C Sarı No.10) (E104)
Jelatin (sığır jelatini)

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3. Raf ömrü
36 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler
25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.
Işığa hassasiyetinden dolayı orijinal ambalajında saklanmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği
60 kapsül içeren, Alüminyum folyo-Opak beyaz PVC/PE/PVDC 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
Ad : Biofarma İlaç San. ve Tic. A.Ş.
Adres : Akpınar Mah. Osmangazi Cad. No:156
Sancaktepe / İstanbul
Telefon : (0216) 398 10 63
Faks : (0216) 398 10 20

8. RUHSAT NUMARASI
2017/235

9. İLK RUHSAT TARİHİ/ RUHSAT YENİLEME TARİHİ
İlk ruhsat tarihi: 07.04.2017
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ