

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Pregabalin Teva 75 mg tvrdé tobolky
Pregabalin Teva 150 mg tvrdé tobolky

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tvrdá tobolka obsahuje pregabalinum 75 mg.
Jedna tvrdá tobolka obsahuje pregabalinum 150 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1

3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdá tobolka.

Pregabalin Teva 75 mg jsou neprůhledné tvrdé želatinové tobolky velikosti 3 s celkovou délkou 15,9 mm $\pm$ 0,3 mm, s růžovým víčkem a tělem v barvě slonoviny s černým potiskem 75, vyplněné bílým až téměř bílým zrnitým práškem.

Pregabalin Teva 150 mg jsou neprůhledné tvrdé želatinové tobolky slonovinové barvy velikosti 2 s celkovou délkou 18,0 mm $\pm$ 0,3 mm, s černým potiskem 150 na těle tobolky, naplněné bílým až téměř bílým zrnitým práškem.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Neuropatická bolest

Přípravek Pregabalin Teva je indikován k léčbě periferní a centrální neuropatické bolesti u dospělých.

Epilepsie

Přípravek Pregabalin Teva je indikován jako přídatná léčba u dospělých s parciálními záchvaty se sekundární generalizací nebo bez ní.

Generalizovaná úzkostná porucha

Přípravek Pregabalin Teva je indikován k léčbě generalizované úzkostné poruchy (GAD) u dospělých.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dávkovací rozmezí je 150-600 mg denně rozdělené buď do dvou, nebo tří dávek.

Neuropatická bolest

Léčba pregabalinem může být zahájena dávkou 150 mg denně rozdělenou do 2 nebo 3 dávek. V

závislosti na individuální odpovědi a snášenlivosti pacienta může být dávka zvýšena na 300 mg denně v intervalu 3-7 dní a v případě potřeby po dalších 7 dnech až na maximální dávku 600 mg denně.

Epilepsie

Léčba pregabalinem může být zahájena dávkou 150 mg denně rozdělenou do 2 nebo 3 dávek. V závislosti na individuální odpovědi a snášenlivosti pacienta může být dávka zvýšena po jednom týdnu na 300 mg denně. Maximální dávky 600 mg denně může být dosaženo za další týden.

Generalizovaná úzkostná porucha

Dávkovací rozmezí je 150 až 600 mg denně, rozdělené do 2 až 3 dávek. Potřebu léčby je třeba pravidelně přehodnocovat.

Léčbu pregabalinem je možné zahájit dávkou 150 mg denně. V závislosti na individuální odpovědi a snášenlivosti pacienta může být dávka zvýšena po jednom týdnu na 300 mg denně. Po dalším týdnu je možné dávku zvýšit až na 450 mg denně. Maximální dávky 600 mg denně je možné dosáhnout po dalším týdnu.

Vysazení pregabalinu

Pokud je nezbytné pregabalin vysadit, pak v souladu se současnou klinickou praxí se doporučuje vysazovat ho postupně, u všech indikací minimálně po dobu jednoho týdne (viz body 4.4 a 4.8).

Porucha funkce ledvin

Pregabalin se vylučuje ze systémového oběhu zejména ledvinami, a to v nezměněné formě. Protože clearance pregabalinu je přímo úměrná clearanci kreatininu (viz bod 5.2), snížení dávek u pacientů s poruchou funkce ledvin musí být stanoveno individuálně podle clearance kreatininu (CL_{cr}), jak je uvedeno v tabulce 1, při použití následujícího vzorce:

$$CL_{cr}(\text{ml/min}) = [(1.23 \times [140 - \text{věk(roky)}]) \times \text{tělesná hmotnost(kg)}] / \text{kreatinin v séru } (\mu\text{mol/l}) \times 0.85 \text{ pro ženy}$$

Pregabalin se účinně odstraňuje z plazmy hemodialýzou (50 % léčivého přípravku je odstraněno během 4 hodin). U pacientů léčených hemodialýzou je nutné denní dávku pregabalinu upravit podle funkce ledvin. Kromě denní dávky má být ihned po každé 4hodinové hemodialýze podána dodatečná dávka pregabalinu (viz tabulka 1).

Tabulka 1. Úprava denní dávky pregabalinu podle funkce ledvin

Clearance kreatininu (CL_{cr}) (ml/min)	Celková denní dávka pregabalinu*		Dávkovací režim
	Zahajovací dávka (mg/den)	Maximální dávka (mg/den)	
≥ 60	150	600	2x nebo 3x denně
$\geq 30 - < 60$	75	300	2x nebo 3x denně
$\geq 15 - < 30$	25 – 50	150	1x nebo 2x denně
< 15	25	75	1x denně
Dodatečná dávka po hemodialýze (mg)			
	25	100	jedna dávka+

* Celková denní dávka (mg/den) má být rozdělena podle dávkovacího režimu mg/dávku.

+ Dodatečná dávka znamená jednu další dávku.

Porucha funkce jater

U pacientů s poruchou funkce jater není zapotřebí žádná úprava dávek (viz bod 5.2).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost pregabalínu u dětí mladších 12 let a dospívajících (12-17 let věku) nebyla stanovena. V současnosti dostupné údaje jsou popsány v bodech 4.8, 5.1 a 5.2, žádné doporučení k dávkování však není možné.

Starší pacienti

Starší pacienti mohou vyžadovat sníženou dávku pregabalínu vzhledem ke snížené funkci ledvin (viz bod 5.2).

Způsob podání

Přípravek Pregabalin Teva lze podávat s jídlem nebo bez jídla.

Přípravek Pregabalin Teva je určen k perorálnímu podání.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Pacienti s diabetem mellitem

Ve shodě se současnou klinickou praxí může u pacientů s diabetem, kteří během léčby pregabalinem přibývají na váze, vzniknout potřeba úpravy dávek léčivých přípravků užívaných ke snížení glykemie.

Hypersenzitivní reakce

Po uvedení pregabalínu na trh byly hlášeny hypersenzitivní reakce, zahrnující případy angioedému. Je nezbytné ihned pregabalin vysadit, objeví-li se příznaky angioedému, jako je otok obličeje, okolí úst nebo horních cest dýchacích.

Závažné kožní reakce

V souvislosti s léčbou pregabalinem byly vzácně hlášeny závažné kožní nežádoucí účinky, včetně Stevensova-Johnsonova syndromu (SJS) a toxické epidermální nekrolýzy (TEN), které mohou být život ohrožující či fatální. Pacienty je třeba při předepisování přípravku upozornit na známky a příznaky těchto kožních reakcí a je nutné je pečlivě sledovat. Pokud se objeví známky a příznaky naznačující tyto reakce, je třeba pregabalin okamžitě vysadit a zvážit alternativní léčbu (dle potřeby).

Závratě, somnolence, ztráta vědomí, zmatenost a mentální postižení

Léčba pregabalinem byla spojena se závratěmi a somnolencí, které by mohly zvýšit výskyt náhodného zranění (pádu) u starší populace. Po uvedení pregabalínu na trh byla rovněž zaznamenána hlášení ztráty vědomí, zmatenosti a mentálního postižení. Proto pacienti mají být instruováni ke zvýšené opatrnosti, dokud se neseznámí se všemi potenciálními účinky léčivého přípravku.

Účinky na zrak

V kontrolovaných studiích hlásil rozmazané vidění větší podíl pacientů léčených pregabalinem než pacientů dostávajících placebo, z nichž ale většina pokračovala v léčbě. V klinických studiích, kde probíhalo oftalmologické sledování, byla četnost snížení zrakové ostrosti a změny zorného pole vyšší u pacientů léčených pregabalinem než u pacientů dostávajících placebo; četnost fundoskopických změn byla vyšší u pacientů dostávajících placebo (viz bod 5.1).

Po uvedení pregabalínu na trh byly také hlášeny oční nežádoucí účinky, zahrnující ztrátu zraku, rozmazané vidění a jiné změny zrakové ostrosti, z nichž většina byla přechodná.

Tyto oční příznaky může vyřešit nebo zlepšit vysazení pregabalínu.

Selhání ledvin

Byly hlášeny případy selhání ledvin a v některých případech se vysazení pregabalínu projevilo reverzibilitou tohoto nežádoucího účinku.

Vysazování současně užívaných antiepileptických léčivých přípravků

Nejsou dostatečné údaje o postupu vysazování současně užívaných antiepileptických léčivých

přípravků a případném přechodu na monoterapii pregabalinem, bylo-li dosaženo kontroly záchvatů léčbou pregabalinem.

Městnavé srdeční selhání

Po uvedení pregabalinu na trh byly u některých pacientů užívajících pregabalin hlášeny případy městnavého srdečního selhání. Tyto nežádoucí účinky byly nejčastěji pozorovány u starších pacientů se zhoršenou kardiovaskulární funkcí, během léčby pregabalinem v indikaci neuropatie. U těchto pacientů je nutné užívat pregabalin s opatrností. Tento nežádoucí účinek lze řešit vysazením pregabalinu.

Léčba centrální neuropatické bolesti v důsledku poranění míchy

Během léčby centrální neuropatické bolesti v důsledku poranění míchy byl zvýšen výskyt celkových nežádoucích účinků, nežádoucích účinků na centrální nervový systém a zvláště somnolence. To je možné přisoudit aditivnímu účinku souběžně podávaných léčivých přípravků (např. léky proti spasticitě) k léčbě těchto stavů. Při předepisování pregabalinu v těchto případech je třeba tuto skutečnost brát v úvahu.

Respirační deprese

Byly hlášeny případy závažné respirační deprese ve vztahu k použití pregabalinu. Pacienti se zhoršenou respirační funkcí, s respiračním nebo neurologickým onemocněním, s poruchou funkce ledvin, souběžně užívající přípravky tlumící CNS a starší pacienti mohou mít vyšší riziko výskytu tohoto závažného nežádoucího účinku. U těchto pacientů může být nezbytná úprava dávek (viz bod 4.2).

Sebevražedné myšlenky a chování

U pacientů léčených antiepileptickými přípravky v různých indikacích byly hlášeny sebevražedné myšlenky a chování. Rovněž metaanalýza randomizovaných placebem kontrolovaných studií antiepileptických přípravků ukázala na mírně zvýšené riziko sebevražedných myšlenek a chování. Mechanismus tohoto rizika není znám. U pacientů léčených pregabalinem byly po uvedení přípravku na trh pozorovány případy sebevražedných myšlenek a chování (viz bod 4.8). Epidemiologická studie využívající design samostatně kontrolované studie (srovnávající období léčby s obdobími bez léčby u daného jednotlivce) prokázala zvýšené riziko nového nástupu sebevražedného chování a úmrtí sebevraždou u pacientů léčených pregabalinem.

Pacienti (a jejich pečovatelé) musí být poučeni o nutnosti vyhledat lékařskou péči, objeví-li se známky sebevražedných myšlenek a chování. U pacientů je nutné monitorovat známky sebevražedných myšlenek a chování a zvážit vhodnou léčbu. V případě sebevražedných myšlenek a chování je nutné zvážit přerušení léčby pregabalinem.

Snížená funkce dolní části trávicího traktu

Po současném podávání pregabalinu s léky, které někdy mohou zapříčinit zácpu, jako např. opioidní analgetika, byly po uvedení pregabalinu na trh hlášeny případy snížení funkce dolní části gastrointestinálního traktu (např. ucpání střev, paralytický ileus, zácpa). Při současném podání pregabalinu a opioidních léků je vhodné přijmout opatření pro prevenci zácpy (zvláště u žen a starších pacientů).

Souběžné užívání s opioidy

Při předepisování pregabalinu pacientům užívajícím/používajícím souběžně opioidy je nutná opatrnost vzhledem k riziku útlumu CNS (viz bod 4.5). V případové studii uživatelů opioidů se u pacientů užívajících pregabalin souběžně s opioidem vyskytovalo vyšší riziko úmrtí souvisejícího s opioidy než při užívání/používání opioidu samotného (upravené odds ratio [aOR], 1,68 [95% CI; 1,19 až 2,36]). Toto zvýšené riziko bylo pozorováno při nízkých dávkách pregabalinu (≤ 300 mg, aOR 1,52 [95% CI, 1,04 - 2,22]) a trend byl vyšší u vysokých dávek pregabalinu (> 300 mg, aOR 2,51 [95 % CI 1,24 - 5,06]).

Nesprávné použití, zneužití nebo závislost

Pregabalin může způsobit lékovou závislost, která může vzniknout při terapeutických dávkách. Byly hlášeny případy zneužívání a nesprávného používání pregabalinu. U pacientů se zneužíváním léků v anamnéze může být vyšší riziko nesprávného používání, zneužívání a závislosti na pregabalinu. U

takových pacientů je při použití pregabalínu nutná opatrnost. Před předepsáním pregabalínu má být u pacienta pečlivě zhodnoceno riziko nesprávného používání, zneužívání a závislosti.

Pacienti léčení pregabalínem mají být monitorováni z hlediska příznaků nesprávného používání, zneužívání a závislosti na pregabalínu, jako jsou vývoj tolerance, zvyšování dávek a touha po léku.

Příznaky z vysazení

Po vysazení pregabalínu po krátkodobé i dlouhodobé léčbě byly pozorovány příznaky z vysazení. Byly hlášeny následující příznaky: insomnie, bolest hlavy, nauzea, úzkost, průjem, příznaky podobné chřipce, nervozita, deprese, sebevražedné myšlenky, bolest, epileptické záchvaty, hyperhidróza a závratě. Výskyt příznaků z vysazení po vysazení pregabalínu může být známkou lékové závislosti (viz bod 4.8). Na začátku léčby je nutné o této skutečnosti informovat pacienta. Pokud má být pregabalín vysazen, doporučuje se, aby byl vysazován postupně, minimálně po dobu 1 týdne, bez ohledu na indikaci (viz bod 4.2).

Během užívání pregabalínu nebo krátce po jeho vysazení se mohou vyskytnout epileptické záchvaty, včetně status epilepticus a generalizovaných tonicko-klonických záchvatů (grand mal).

Pokud jde o vysazení pregabalínu po dlouhodobé léčbě, z údajů vyplývá, že četnost a závažnost příznaků z vysazení může souviset s velikostí dávek.

Encefalopatie

Byly hlášeny případy encefalopatie, nejčastěji u pacientů s dalším onemocněním, které by mohlo encefalopatii urychlit.

Ženy ve fertilním věku/antikoncepce

Použití pregabalínu v prvním trimestru těhotenství může u nenarozeného dítěte způsobit závažné vrozené vady. V průběhu těhotenství smí být pregabalín používán pouze v případech, kdy přínos pro matku jednoznačně převažuje nad potenciálními riziky pro plod. Ženy ve fertilním věku musí během léčby používat účinnou antikoncepci (viz bod 4.6).

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Protože pregabalín se vylučuje převážně nezměněn močí, podléhá u lidí zanedbatelnému metabolismu (méně než 2 % dávky se objeví v moči jako metabolity), neinhibuje *in vitro* metabolismus léků a neváže se na plazmatické bílkoviny, není tedy pravděpodobné, že by vedl k farmakokinetickým interakcím nebo byl jejich subjektem.

In vivo studie a populační farmakokinetická analýza

Obdobně nebyly pozorovány ve studiích *in vivo* žádné klinicky významné farmakokinetické interakce mezi pregabalínem a fenytoinem, karbamazepinem, kyselinou valproovou, lamotriginem, gabapentinem, lorazepamem, oxykodonem nebo ethanolem. Populační farmakokinetická analýza ukazuje, že perorální antidiabetika, diuretika, inzulin, fenobarbital, tiagabin a topiramát nemají klinicky významný účinek na clearance pregabalínu.

Perorální kontraceptiva, norethisteron a/nebo ethinylestradiol

Současné podávání pregabalínu s perorálními kontraceptivy obsahujícími norethisteron a/nebo ethinylestradiol neovlivňuje farmakokinetiku žádné z těchto látek v ustáleném stavu.

Léčivé přípravky s vlivem na centrální nervový systém

Pregabalín může zesilovat účinky ethanolu a lorazepamu. Po uvedení přípravku na trh byla u pacientů užívajících pregabalín a opioidy a/nebo další léčivé přípravky tlumící centrální nervový systém (CNS) zaznamenána hlášení selhání dýchání, kómatu a úmrtí. Pregabalín má zřejmě aditivní účinek na zhoršení kognitivních a hrubých motorických funkcí způsobených oxykodonem.

Interakční studie se staršími pacienty

Se staršími dobrovolníky nebyly prováděny žádné specifické farmakodynamické interakční studie. Interakční studie byly provedeny pouze s dospělými pacienty.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku

Ženy ve fertilním věku musí během léčby používat účinnou antikoncepci (viz bod 4.4).

Těhotenství

Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3).

Bylo prokázáno, že pregabalin prochází placentou u potkanů (viz bod 5.2). Pregabalin může procházet placentou u člověka.

Závažné vrozené malformace

Údaje ze skandinávské observační studie u více než 2 700 těhotenství s expozicí pregabalinu v prvním trimestru prokázaly vyšší prevalenci závažných vrozených malformací (MCM) u pediatrické populace (živě či mrtvě narozených dětí) s expozicí pregabalinu v porovnání s populací bez expozice (5,9 % vs. 4,1 %).

Riziko MCM u pediatrické populace s expozicí pregabalinu v prvním trimestru bylo mírně vyšší v porovnání s populací bez expozice (upravený poměr prevalence a 95% interval spolehlivosti: 1,14 (0,96–1,35)) a v porovnání s populací s expozicí lamotriginu (1,29 (1,01–1,65)) nebo duloxetinu (1,39 (1,07–1,82)).

Analýzy specifických malformací prokázaly vyšší riziko malformací nervového systému, očí, orofaciálních rozštěpů, malformací močového traktu a malformací genitálu, ale počty byly nízké a odhady nepřesné.

Ženy v těhotenství smějí přípravek Pregabalin Teva užívat pouze je-li to nezbytné (např. v případech, kdy přínos léku pro matku jednoznačně převažuje nad potenciálními riziky pro plod).

Kojení

Pregabalin se vylučuje do lidského mateřského mléka (viz bod 5.2). Účinek pregabalinu na novorozence / děti není znám. Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo přerušit podávání pregabalinu.

Fertilita

Nejsou k dispozici údaje o účinku pregabalinu na fertilitu žen.

V klinických studiích vyhodnocujících účinek pregabalinu na motilitu spermií byly zdraví muži vystaveni pregabalinu v dávce 600 mg/den. Po 3 měsících léčby nebyly pozorovány účinky na motilitu spermií.

Studie fertility u samic potkanů prokázaly nežádoucí účinky na reprodukci. Studie fertility u samců potkanů prokázaly nežádoucí účinky na reprodukci a vývoj. Klinická relevance těchto nálezů není známa (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Pregabalin Teva může mít mírný až střední vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

Přípravek Pregabalin Teva může vyvolávat závratě a somnolenci, a proto může ovlivňovat schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

Proto se doporučuje pacientům, aby neřídili motorová vozidla, neobsluhovali stroje ani neprováděli jiné potenciálně nebezpečné činnosti do doby, než se zjistí, zda tento léčivý přípravek neovlivňuje jejich schopnost provádět tyto činnosti.

4.8 Nežádoucí účinky

Klinického programu s pregabalinem se účastnilo více než 8 900 pacientů, kteří užívali pregabalin, a z nich bylo více než 5 600 účastníků dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných klinických studií.

Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky byly závratě a somnolence. Nežádoucí účinky byly co do intenzity obvykle mírné až středně těžké. Ve všech kontrolovaných studiích přerušilo léčbu z důvodu výskytu nežádoucích účinků 12 % pacientů užívajících pregabalin a 5 % pacientů užívajících placebo. Nejčastějšími nežádoucími účinky, které vedly k přerušení léčby v léčebných skupinách s pregabalinem, byly závratě a somnolence.

V tabulce 2 jsou uvedeny všechny nežádoucí účinky, jejichž výskyt byl vyšší než u placeba a které se vyskytly u více než jednoho pacienta, uvedeny jsou podle skupin a frekvence (velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $<1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ až $<1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $<1/1000$), velmi vzácné ($<1/10\,000$) a četnost není známa (z dostupných údajů nelze určit)). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Uvedené nežádoucí účinky mohou mít rovněž souvislost se základním onemocněním a/nebo současně užívanými léčivými přípravky.

Během léčby centrální neuropatické bolesti v důsledku poranění míchy byl zvýšen výskyt celkových nežádoucích účinků, účinků na CNS a zvláště somnolence (viz bod 4.4).

Další nežádoucí účinky získané z postmarketingových hlášení jsou uvedeny kurzívou níže.

Tabulka 2. Nežádoucí účinky pregabalinu

Třídy orgánových systémů	Nežádoucí účinky
Infekce a infestace	
Časté	nazofaryngitida
Poruchy krve a lymfatického systému	
Méně časté	neutropenie
Poruchy imunitního systému	
Méně časté	<i>hypersenzitivita</i>
Vzácné	<i>angioedém, alergické reakce</i>
Poruchy metabolismu a výživy	
Časté	zvýšená chuť k jídlu
Méně časté	anorexie, hypoglykemie
Psychiatrické poruchy	
Časté	euforická nálada, zmatenost, podrážděnost, dezorientace, nespavost, snížení libida
Méně časté	halucinace, panická ataka, neklid, agitovanost, deprese, depresivní nálada, povznesená nálada, <i>agresivita</i> , kolísání nálady, depersonalizace, obtíže s hledáním slov, abnormální sny, zvýšení libida, anorgasmie, apatie
Vzácné	Disinhibice, sebevražedné chování, sebevražedné myšlenky
Není známo	<i>Léková závislost</i>
Poruchy nervového systému	
Velmi časté	závratě, somnolence, bolest hlavy
Časté	ataxie, poruchy koordinace, třes, dysartrie, amnézie, zhoršení paměti, poruchy pozornosti, parestezie, hypestezie, sedace, porucha rovnováhy, letargie
Méně časté	synkopa, stupor, myoklonus, <i>ztráta vědomí</i> , psychomotorická hyperaktivita, dyskineze, posturální závratě, intenzívní třes, nystagmus, kognitivní porucha, <i>mentální postižení</i> , porucha řeči, hyporeflexie, hyperestezie, pocity pálení, ageuzie, <i>malátnost</i>

Vzácné	křeče, parosmie, hypokineze, dysgrafie, parkinsonismus
Poruchy oka	
Časté	rozmazané vidění, dvojité vidění
Méně časté	ztráta periferního vidění, poruchy zraku, otok očí, porucha zorného pole, snížení zrakové ostrosti, bolesti očí, astenopie, fotopsie, syndrom suchých očí, zvýšené slzení, podráždění oka
Vzácné	<i>ztráta zraku, keratitida, oscilopsie, porucha vnímání hloubky prostoru, mydriáza, strabismus, změny v jasnosti obrazu</i>
Poruchy ucha a labyrintu	
Časté	vertigo
Méně časté	hyperakuze
Srdeční poruchy	
Méně časté	tachykardie, atrioventrikulární blokáda I. stupně, sinusová bradykardie, <i>městnavé srdeční selhání prodloužení QT intervalu</i> , sinusová tachykardie, sinusová arytmie
Vzácné	
Cévní poruchy	
Méně časté	hypotenze, hypertenze, návaly horka, zčervenání, pocit chladných končetin
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	
Méně časté	dyspnoe, epistaxe, kašel, zduření nosní sliznice, rýma, chrápání, sucho v nose <i>plicní edém, pocit sevření v hrdle respirační deprese</i>
Vzácné	
Není známo	
Gastrointestinální poruchy	
Časté	zvracení, <i>nauzea</i> , zácpa, <i>průjem</i> , flatulence, břišní distenze, sucho v ústech gastroezofageální reflux, zvýšená sekrece slin, hypestézie v ústech ascites, pankreatitida, <i>otok jazyka</i> , dysfagie
Méně časté	
Vzácné	
Poruchy jater a žlučových cest	
Méně časté	zvýšené jaterní enzymy*
Vzácné	žloutenka
Velmi vzácné	jaterní selhání, hepatitida
Poruchy kůže a podkožní tkáně	
Méně časté	papulární vyrážka, urtikarie, hyperhidróza, <i>pruritus</i> <i>toxická epidermální nekrolýza, Stevens-Johnsonův syndrom</i> , studený pot
Vzácné	
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	
Časté	svalové křeče, artralgie, bolesti zad, bolesti končetin, cervikální spasmy
Méně časté	otok kloubů, myalgie, svalové záškuby, bolesti šíje, svalová ztuhlost rhabdomyolýza
Vzácné	
Poruchy ledvin a močových cest	
Méně časté	inkontinence moči, dysurie
Vzácné	selhání ledvin, oligurie, <i>retence moči</i>
Poruchy reprodukčního systému a prsu	
Časté	erektilní dysfunkce
Méně časté	sexuální dysfunkce, opožděná ejakulace, dysmenorhea, bolesti prsů
Vzácné	amenorhea, výtok z prsů, zvětšení prsů, <i>gynekomastie</i>

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Časté	periferní otoky, otoky, poruchy chůze, pády, pocit opilosti, abnormální pocity, únava
Méně časté	generalizovaný otok, <i>otok obličeje</i> , pocit tísně na prsou, bolest, horečka, žízeň, třesavka, astenie
Vyšetření	
Časté	zvýšení tělesné hmotnosti
Méně časté	zvýšení hladiny kreatinfosfokinázy, zvýšení hladiny glukózy v krvi, pokles počtu trombocytů, zvýšení hladiny kreatininu v krvi, pokles hladiny draslíku v krvi, snížení tělesné hmotnosti
Vzácné	pokles počtu leukocytů

* Zvýšení hladiny alaninaminotransferázy (ALT) a zvýšení hladiny aspartátaminotransferázy (AST).

Po vysazení pregabalinu po krátkodobé i dlouhodobé léčbě byl pozorován vznik příznaků z vysazení. Byly hlášeny následující příznaky: nespavost, bolest hlavy, nauzea, úzkost, průjem, příznaky podobné chřipce, křeče, nervozita, deprese, sebevražedné myšlenky, bolest, hyperhidróza a závratě. Tyto příznaky mohou být známkou lékové závislosti. Na začátku léčby je nutné o této skutečnosti informovat pacienta.

Pokud jde o vysazení pregabalinu po dlouhodobé léčbě, z údajů vyplývá, že četnost a závažnost příznaků z vysazení může souviset s velikostí dávek (viz body 4.2 a 4.4).

Pediatrická populace

Bezpečnostní profil pregabalinu pozorovaný v pěti pediatrických studiích u pacientů s parciálními záchvaty se sekundární generalizací nebo bez ní (12týdenní studie účinnosti a bezpečnosti u pacientů ve věku od 4 do 16 let, n = 295; 14denní studie účinnosti a bezpečnosti u pacientů starších než 1 měsíc a mladších než 4 roky, n = 175; studie farmakokinetiky a snášenlivosti, n = 65; a dvě jednoleté otevřené navazující studie bezpečnosti, n = 54 a n = 431) byl podobný profilu pozorovanému ve studiích u dospělých pacientů s epilepsií. Nejčastěji pozorovanými nežádoucími příhodami ve 12týdenní studii s léčbou pregabalinem byly somnolence, pyrexie, infekce horních cest dýchacích, zvýšená chuť k jídlu, zvýšení tělesné hmotnosti a nazofaryngitida. Nejčastěji pozorovanými nežádoucími příhodami ve 14denní studii s léčbou pregabalinem byly somnolence, infekce horních cest dýchacích a pyrexie (viz. body 4.2, 5.1 a 5.2).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

4.9 Předávkování

Po uvedení pregabalinu na trh byly nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky pozorovanými při předávkování: somnolence, stav zmatenosti, agitovanost a neklid. Hlášeny byly rovněž epileptické záchvaty.

Vzácně byly hlášeny případy kómatu.

Léčba předávkování pregabalinem spočívá v obecných podpůrných postupech a může v případě potřeby zahrnovat hemodialýzu (viz bod 4.2, tabulka 1).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Analgetika, jiná analgetika a antipyretika,
ATC kód: N02BF02.

Léčivá látka, pregabalin, je analog kyseliny gama-aminomáselné [(S)-3-(aminomethyl)-5-methylhexanová kyselina].

Mechanismus účinku

Pregabalin se váže na přídatnou podjednotku (alfa2-delta protein) napětově řízených kalciových kanálů v centrálním nervovém systému.

Klinická účinnost a bezpečnost

Neuropatická bolest

Účinnost pregabalinu byla prokázána ve studiích u pacientů s diabetickou neuropatií, postherpetickou neuralgií a u pacientů s poraněním míchy. U jiných modelů neuropatické bolesti nebyla účinnost studována.

Pregabalin byl studován v 10 kontrolovaných klinických studiích, trvajících až 13 týdnů s dávkou podávanou 2x denně a trvajících až 8 týdnů s dávkou podávanou 3x denně. Bezpečnostní a účinnostní profily byly u obou dávkovacích režimů obdobné.

V klinických studiích trvajících až 12 týdnů bylo u periferní i centrální neuropatické bolesti pozorováno snížení bolesti v prvním týdnu a přetrvávalo po celou dobu léčby.

V kontrolovaných klinických studiích periferní neuropatické bolesti zaznamenalo 35 % pacientů léčených pregabalinem a 18 % pacientů užívajících placebo 50% zlepšení skóre bolesti. U pacientů, kteří netrpěli somnolencí, bylo takové zlepšení pozorováno u 33 % pacientů léčených pregabalinem a 18 % pacientů užívajících placebo. U pacientů, kteří zaznamenali somnolenci, byl podíl respondérů na pregabalin 48 % a na placebo 16 %.

V kontrolované klinické studii u pacientů s centrální neuropatickou bolestí zaznamenalo 22 % pacientů léčených pregabalinem a 7 % pacientů užívajících placebo 50% zlepšení skóre bolesti.

Epilepsie

Přídavná léčba

Pregabalin byl studován ve 3 kontrolovaných klinických studiích, trvajících 12 týdnů s dávkou podávanou 2x nebo 3x denně. Bezpečnostní a účinnostní profily byly u obou dávkovacích režimů obdobné.

Snížení frekvence záchvatů bylo pozorováno po prvním týdnu léčby.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost pregabalinu, jako přídavné léčby epilepsie u pediatrických pacientů do 12 let věku a dospívajících, nebyla stanovena. Nežádoucí účinky pozorované ve studii farmakokinetiky a tolerance, která zahrnovala pacienty od 3 měsíců do 16 let věku (n = 65) s parciálními záchvaty, byly podobné těm, pozorovaných u dospělých. Výsledky 12týdenní placebem kontrolované studie u 295 pediatrických pacientů ve věku od 4 do 16 let a 14denní placebem kontrolované studie u 175 pediatrických pacientů starších než 1 měsíc a mladších než 4 roky, které hodnotily účinnost a bezpečnost pregabalinu jako přídavné léčby parciálních záchvatů, a dvou jednoletých otevřených studií bezpečnosti u 54, resp. 431 pediatrických pacientů od 3 měsíců do 16 let věku s epilepsií ukazují, že nežádoucí účinky, zahrnující pyrexii a infekce horních cest dýchacích, byly pozorovány častěji než ve studiích s dospělými pacienty s epilepsií (viz body 4.2, 4.8 a 5.2).

Ve 12týdenní placebem kontrolované studii dostávali pediatričtí pacienti (ve věku od 4 do 16 let) buď pregabalin v dávce 2,5 mg/kg/den (maximálně 150 mg/den), pregabalin v dávce 10 mg/kg/den

(maximálně 600 mg/den), nebo placebo. Procentuální podíl subjektů s alespoň 50% poklesem počtu parciálních záchvatů oproti výchozímu stavu byl 40,6 % subjektů léčených pregabalinem v dávce 10 mg/kg/den ($p=0,0068$ versus placebo), 29,1 % subjektů léčených pregabalinem v dávce 2,5 mg/kg/den ($p=0,2600$ versus placebo) a 22,6 % subjektů užívajících placebo.

Ve 14denní placebem kontrolované studii dostávali pediatričtí pacienti (starší než 1 měsíc a mladší než 4 roky) buď pregabalin v dávce 7 mg/kg/den, pregabalin v dávce 14 mg/kg/den, nebo placebo. Medián frekvence záchvatů během 24 hodin na počátku léčby a při poslední návštěvě byl 4,7 a 3,8 pro pregabalin v dávce 7 mg/kg/den, 5,4 a 1,4 pro pregabalin v dávce 14 mg/kg/den a 2,9 a 2,3 pro placebo. Pregabalin v dávce 14 mg/kg/den významně snížil logaritmicky transformovanou frekvenci parciálních záchvatů oproti placebo ($p = 0,0223$); pregabalin v dávce 7 mg/kg/den nevedl v porovnání s placebem ke zlepšení stavu.

Ve 12týdenní placebem kontrolované studii u subjektů s primárními generalizovanými tonickoklonickými (PGTC) záchvaty dostávalo 219 subjektů (ve věku 5 až 65 let, z toho 66 ve věku 5 až 16 let) buď pregabalin v dávce 5 mg/kg/den (maximálně 300 mg/den), pregabalin v dávce 10 mg/kg/den (maximálně 600 mg/den), nebo placebo jako podpůrnou terapii. Procento subjektů s alespoň 50% snížením míry PGTC záchvatů bylo 41,3 % pro pregabalin v dávce 5 mg/kg/den, 38,9 % pro pregabalin v dávce 10 mg/kg/den a 41,7 % pro placebo.

Monoterapie (nově diagnostikovaní pacienti)

Pregabalin byl studován v 1 kontrolované klinické studii trvající 56 týdnů s dávkováním 2x denně. Na základě cílového parametru 6měsíčního období bez záchvatů nedosáhl pregabalin non-inferiority vůči lamotriginu. Pregabalin i lamotrigin byly shodně bezpečné a dobře tolerované.

Generalizovaná úzkostná porucha

Pregabalin byl studován v 6 kontrolovaných studiích trvajících 4-6 týdnů, ve studii se staršími pacienty trvající 8 týdnů a v dlouhodobé, 6 měsíců trvající studii s dvojitě zaslepenou fází.

Úleva od symptomů GAD byla sledována po 1 týdnu - měřeno podle Hamiltonovy škály úzkosti (Hamilton Anxiety Rating Scale, HAM-A).

V kontrolovaných klinických studiích (délka trvání 4-8 týdnů) dosáhlo 52 % pacientů léčených pregabalinem a 38 % pacientů užívajících placebo alespoň 50% zlepšení v celkovém skóre HAM-A oproti výchozímu stavu.

V kontrolovaných studiích hlásil rozmazané vidění větší podíl pacientů léčených pregabalinem než pacientů dostávajících placebo, z nichž ale většina pokračovala v léčbě.

V kontrolovaných klinických studiích probíhalo oftalmologické sledování u 3 600 pacientů (zahrnující testy zrakové ostrosti, formální testy zrakového pole a rozšířené fundoskopické vyšetření). Ve skupině těchto pacientů byla zraková ostrost snížena u 6,5 % pacientů léčených pregabalinem a 4,8 % pacientů dostávajících placebo. Změny zorného pole byly pozorovány u 12,4 % pacientů léčených pregabalinem a 11,7 % pacientů dostávajících placebo. Fundoskopické změny byly pozorovány u 1,7 % pacientů léčených pregabalinem a 2,1 % pacientů dostávajících placebo.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika pregabalinu v ustáleném stavu je u zdravých dobrovolníků, pacientů s epilepsií léčených antiepileptiky a u pacientů s chronickou bolestí podobná.

Absorpce

Pregabalin se po podání nalačno rychle absorbuje a k vrcholovým plazmatickým koncentracím dochází za 1 hodinu po jednorázovém i opakovaném podání dávky léku. Perorální biologická dostupnost pregabalinu je $\geq 90\%$ a je nezávislá na dávce. Při opakovaném podání léku je ustálený stav dosažen za 24-48 hodin. Rychlost absorpce pregabalinu je snížena při podávání s jídlem, kdy dochází

k poklesu $C_{\max}$ přibližně o 25-30 % a prodloužení $t_{\max}$ na přibližně 2,5 hodiny. Podání pregabalínu s jídlem však nemá žádný klinicky významný efekt na rozsah jeho biologické dostupnosti.

Distribuce

V předklinických studiích bylo prokázáno, že pregabalin prochází hematoencefalickou bariérou u myši, potkanů a opic. Bylo prokázáno, že pregabalin přechází placentou u potkanů a je přítomen v mléce laktujících potkanů. U člověka činí distribuční objem pregabalínu po perorálním podání přibližně 0,56 l/kg. Pregabalin se neváže na plazmatické bílkoviny.

Biotransformace

Pregabalin podléhá u lidí pouze zanedbatelnému metabolismu. Po podání dávky radioaktivně značeného pregabalínu, přibližně 98 % radioaktivity objevené v moči představoval nezměněný pregabalin. N-methylovaný derivát pregabalínu, hlavní metabolit pregabalínu, který byl zjištěn v moči, tvořil 0,9 % podané dávky. V předklinických studiích pregabalin (S-enantiomer) nepodléhal racemizaci na R-enantiomer.

Eliminace

Pregabalin je vylučován ze systémové cirkulace zejména renální exkrecí jako nezměněný lék. Průměrný eliminační poločas pregabalínu je 6,3 hodin. Plazmatická clearance a renální clearance pregabalínu jsou přímo úměrné clearanci kreatininu (viz bod 5.2 Porucha funkce ledvin). Úprava dávky u pacientů se snížením funkce ledvin a u pacientů léčených hemodialýzou je nezbytná (viz bod 4.2, tabulka 1).

Linearita / nelinearita

Farmakokinetika pregabalínu je v rozmezí doporučené denní dávky lineární. Variabilita farmakokinetiky pregabalínu mezi jednotlivými osobami je nízká (< 20 %). Farmakokinetika při opakovaném podávání dávek je předpověditelná podle dat zjištěných při podání jednotlivé dávky. Proto není třeba běžné monitorování plazmatických koncentrací pregabalínu.

Pohlaví

Klinické studie ukazují, že pohlaví nemá klinicky významný vliv na plazmatické koncentrace pregabalínu.

Porucha funkce ledvin

Clearance pregabalínu je přímo úměrná clearanci kreatininu. Pregabalin je navíc účinně odstraňován z plazmy hemodialýzou (po čtyřhodinové hemodialýze se plazmatické koncentrace pregabalínu snížily přibližně o 50 %). Protože hlavní metabolickou cestou pregabalínu je vylučování ledvinami, je nezbytné snížení dávek u pacientů s poruchou funkce ledvin a po hemodialýze je nutná dodatečná dávka (viz bod 4.2, tabulka 1).

Porucha funkce jater

Nebyly prováděny žádné specifické farmakokinetické studie u pacientů s poruchou funkce jater. Protože pregabalin se nijak významně nemetabolizuje a je vylučován převážně nezměněn močí, porucha funkce jater proto zřejmě neovlivňuje plazmatickou koncentraci pregabalínu.

Pediatrická populace

Ve studii farmakokinetiky a tolerance byla hodnocena farmakokinetika pregabalínu u pediatrických pacientů s epilepsií (věkové skupiny: 1 až 23 měsíců, 2 až 6 let, 7 až 11 let a 12 až 16 let) v dávkách 2,5; 5; 10 a 15 mg/kg/den.

Po perorálním podání pregabalínu pediatrickým pacientům nalačno, obecně, byl čas k dosažení vrcholové plazmatické koncentrace podobný ve všech věkových skupinách a byl dosažen 0,5 až 2 hodiny po podání dávky.

Parametry $C_{\max}$ a AUC pregabalínu se v každé věkové skupině zvyšovaly lineárně s rostoucí dávkou. Hodnota AUC byla o 30 % nižší u pediatrických pacientů s váhou do 30 kg v důsledku zvýšené hodnoty clearance korigované na tělesnou hmotnost, která u těchto pacientů činila 43 %, v porovnání s pacienty vážícími ≥ 30 kg.

Terminální poločas pregabalínu se pohyboval v průměru kolem 3 až 4 hodin u pediatrických pacientů do 6 let věku, a 4 až 6 hodin u 7letých a starších.

Analýza populační farmakokinetiky ukázala, že clearance kreatininu je významnou proměnnou perorální clearance pregabalínu, tělesná hmotnost je významnou proměnnou zdánlivého distribučního objemu při perorálním podání pregabalínu, a tyto vztahy byly podobné u pediatrických a dospělých pacientů,

Farmakokinetika pregabalínu u pacientů mladších 3 měsíců nebyla studována (viz. body 4.2, 4.8 a 5.1).

Starší pacienti

S rostoucím věkem má clearance pregabalínu sklon klesat. Tento pokles clearance pregabalínu po jeho perorálním podání je shodný s poklesem clearance kreatininu, ke které dochází s rostoucím věkem. Snížení dávky pregabalínu může být zapotřebí u pacientů s věkem sníženou funkcí ledvin (viz bod 4.2, tabulka 1).

Kojící matky

Farmakokinetika 150 mg pregabalínu podávaného každých 12 hodin (denní dávka 300 mg) byla hodnocena u 10 kojících žen, které byly alespoň 12 týdnů po porodu. Kojení mělo zanedbatelný nebo nemělo žádný vliv na farmakokinetiku pregabalínu. Pregabalin byl vylučován do mateřského mléka s průměrnými ustálenými koncentracemi přibližně 76 % hodnoty v mateřské plazmě. Odhadovaná dávka, kterou dítě přijme z mateřského mléka (za předpokladu průměrné spotřeby mléka 150 ml/kg/den) žen dostávajících 300 mg/den nebo maximální dávku 600 mg/den, by byla 0,31 mg/kg/den, resp. 0,62 mg/kg/den. Tyto odhadované dávky činí přibližně 7 % z celkové denní mateřské dávky na základě množství v mg/kg.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

V běžných bezpečnostních farmakologických studiích na zvířatech byl pregabalin v klinicky odpovídajících dávkách dobře tolerován. Ve studiích toxicity po opakovaném podání dávek potkanům a opicím byly pozorovány účinky na CNS, zahrnující sníženou aktivitu, zvýšenou aktivitu a ataxii. Při dlouhodobé expozici pregabalinem na hladinách 5x vyšších než jsou průměrné hladiny u lidí při podávání maximální doporučené klinické dávky, byl pozorován vyšší výskyt atrofie sítnice, kterou je často možné vidět u starších potkanů albinů.

Pregabalin nebyl teratogenní u myší, potkanů a králíků. Pregabalin přivodil fetální toxicitu u potkanů a králíků při jejich vystavení dávkám prokazatelně vyšším než je expozice u lidí. Ve studiích prenatální a postnatální toxicity, způsobil pregabalin vývojovou toxicitu u potomků potkanů vystavených dávkám 2x vyšším než je maximální doporučená expozice u lidí.

Pouze při expozicích výrazně vyšších než terapeutických byly pozorovány nežádoucí účinky na fertilitu samců i samic potkanů. Nežádoucí účinky na samčí reprodukční orgány a parametry spermií byly reverzibilní a objevovaly se pouze při expozicích výrazně vyšších než terapeutických, nebo souvisely se spontánním degenerativním procesem samčích reprodukčních orgánů u potkanů. Proto jsou tyto účinky považovány za klinicky málo nebo vůbec relevantní.

Na základě výsledků baterie testů *in vitro* a *in vivo* nebyla zjištěna genotoxicita pregabalínu.

Proběhly dvouleté studie kancerogenity na potkanech a myších. U potkanů nebyly pozorovány tumory při expozici až 24x vyšší než je průměrná expozice u člověka při maximální doporučené klinické dávce 600 mg za den. U myší nebyla zaznamenána zvýšená incidence tumorů při expozicích obdobných průměrné expozici člověka, ale při vyšších expozicích byla pozorována zvýšená incidence hemangiosarkomu. Non-genotoxický mechanismus vytváření tumorů vyvolaných pregabalinem u myší zahrnuje změny trombocytů a s tím související proliferaci endoteliálních buněk. Tyto změny trombocytů se podle krátkodobých nebo limitovaných dlouhodobých klinických údajů u potkanů nebo člověka nevyskytovaly. Není důkaz, který by nasvědčoval možnému riziku pro člověka.

U mláďat potkanů se typ toxicity kvalitativně neliší od toxicity pozorované u dospělých zvířat. Mláďata potkanů jsou však citlivější. Při terapeutických hladinách pregabalínu byly přítomny klinické známky hyperaktivity CNS a bruxismus a určité změny růstu (přechodné potlačení přibývání na váze). Účinky na cyklus říje byly pozorovány při 5x vyšších dávkách, než jsou terapeutické dávky u lidí. U mláďat potkanů byla pozorována 1-2 týdny po expozici vyšší než dvojnásobné terapeutické dávky pro člověka snížená akustická úleková odpověď. Devět týdnů po expozici nebyl tento účinek dále pozorován.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Obsah tobolek:

Mannitol

Předbobtnalý kukuřičný škrob

Mastek

Obal tobolek:

Oxid titaničitý (E171)

Želatina

Žlutý oxid železitý (E172)

Pregabalin Teva 75 mg:

Červený oxid železitý (E172)

Potiskový inkoust:

Šelak

Propylenglykol

Černý oxid železitý (E172)

Hydroxid draselný

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

Doba použitelnosti po prvním otevření lahvičky: 3 měsíce

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Pregabalin Teva 75 mg tvrdé tablety jsou baleny v PVC-Al blistrech nebo jednodávkových blistrech po 14, 14x1, 50x1, 56, 56x1, 60, 70, 90, 100, 100x1 nebo 120 tobolek.

Navíc jsou Pregabalin Teva 75 mg tvrdé tablety baleny v HDPE lahvičkách s PP uzávěrem obsahujících 200 tvrdých tobolek.

Pregabalin Teva 150 mg tvrdé tablety jsou baleny v PVC-Al blistrech nebo jednodávkových blistrech po 14, 14x1, 50x1, 56, 56x1, 60, 90, 100, 100x1, 120, 168, 168x1 nebo 200x1 tobolek.

Navíc jsou Pregabalin Teva 150 mg tvrdé tobolky baleny v HDPE lahvičkách s PP uzávěrem obsahujících 200 tvrdých tobolek.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky na likvidaci.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o., Radlická 3185/1c, 150 00 Praha 5, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO (A)

Pregabalin Teva 75 mg: 21/353/15-C

Pregabalin Teva 150 mg: 21/354/15-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 22.7. 2015

Datum posledního prodloužení registrace: 25. 4. 2019

10. DATUM REVIZE TEXTU

8. 3. 2024