

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Preato 75 mg tablety
Preato 150 mg tablety
Preato 300 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ I KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Preato 75 mg tablety
Jedna tableta obsahuje 75 mg pregabalinu.

Preato 150 mg tablety
Jedna tableta obsahuje 150 mg pregabalinu.

Preato 300 mg tablety
Jedna tableta obsahuje 300 mg pregabalinu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta

Preato 75 mg tablety
Bílé, kulaté, bikonvexní tablety o průměru 8 mm s půlicí rýhou a s vyraženým „I1“ na jedné straně

Preato 150 mg tablety
Bílé, kulaté, bikonvexní tablety o průměru 10 mm s půlicí rýhou a s vyraženým „I2“ na jedné straně

Preato 300 mg tablety
Bílé, oválné, bikonvexní tablety o velikosti 20x8 mm s půlicí rýhou a s vyraženým „I3“ na jedné straně

Tablety lze rozdělit na stejné dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4. Terapeutické indikace

Neuropatická bolest

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

Epilepsie

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

Generalizovaná úzkostná porucha

Přípravek Preato je indikován k léčbě generalizované úzkostné poruchy (Generalised Anxiety Disorder, 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 po 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 se v souladu se současnou klinickou praxí doporučuje vysazovat ho postupně, bez ohledu na indikaci minimálně po dobu jednoho týdne (viz body 4.4 a 4.8).

Pacienti s poruchou funkce ledvin

Pregabalin se vylučuje ze systémového oběhu primárně ledvinami, a to v nezměněné formě. Protože clearance pregabalinu je přímo úměrná clearance 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, s použitím následujícího vzorce:

$$CL_{cr}(ml/min) = \frac{1,23 \times [140 - \text{věk (roky)}] \times \text{tělesná hmotnost (kg)}}{\text{kreatinin in v séru } (\mu\text{mol/l})} \quad (\times 0,85 \text{ u žen})$$

Pregabalin se účinně odstraňuje z plazmy hemodialýzou (50 % léčivé látky je odstraněno během 4 hodin). U pacientů podstupujících hemodialýzu 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 pregabalínu*		Dávkovací režim
	Zahajovací dávka (mg/den)	Maximální dávka (mg/den)	
≥ 60	150	600	2x nebo 3x denně
≥ 30 – < 60	75	300	2x nebo 3x denně
≥ 15 – < 30	25 – 50	150	1x nebo 2x denně
< 15	25	75	1x denně
Dodatečné dávkování po hemodialýze (mg)			
	25	100	jedna dávka ⁺

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

+Dodatečná dávka znamená jednu další dávku

Zvláštní populace

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) nebyla stanovena. V současnosti dostupné údaje jsou uvedeny v bodech 4.8, 5.1 a 5.2, ale na jejich základě nelze učinit žádná doporučení ohledně dávkování.

Starší pacienti

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

Způsob podávání

Přípravek Preato lze podávat s jídlem nebo bez jídla.

Přípravek Preato je určen pouze k perorálnímu podání.

4.3 Kontraindikace

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

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Pacienti s diabetes mellitus

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 glykémie.

Hypersenzitivní reakce

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

Závažné kožní nežádoucí účinky (SCAR)

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 porucha mentálních funkcí

Léčba pregabalinem byla spojena se závratěmi a somnolencí, které by mohly zvýšit výskyt náhodného zranění (pádu) u starší populace. Po uvedení přípravku na trh byla rovněž zaznamenána hlášení ztráty vědomí, zmatenosti a poruchy mentálních funkcí. 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 u většiny příznaky vymizely při pokračování v léčbě.

V klinických studiích, kde probíhalo oftalmologické sledování, byla incidence snížení zrakové ostrosti a změny zorného pole vyšší u pacientů léčených pregabalinem než u pacientů dostávajících placebo; incidence fundoskopických změn byla vyšší u pacientů dostávajících placebo (viz bod 5.1).

Po uvedení přípravku 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 pregabalinu.

Selhání ledvin

Byly hlášeny případy selhání ledvin a v některých případech se vysazení pregabalinu 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 přidáním léčby pregabalinem.

Příznaky z vysazení

Po vysazení pregabalinu po krátkodobé i dlouhodobé léčbě pozorovány příznaky z vysazení. Byly hlášeny následující nežádoucí účinky: 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 pregabalinu může být známkou lékové závislosti (viz bod 4.8) Na začátku léčby je nutné o této skutečnosti informovat pacienta. Pokud má být pregabalin vysazen, doporučuje se, aby byl vysazován postupně, minimálně po dobu 1 týdne, bez ohledu na indikaci (viz bod 4.2).

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

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

Městnavé srdeční selhání

Po uvedení přípravku 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 k léčbě spasticity) 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 užíající 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 klinických studií antiepileptických přípravků prokázala mírně zvýšené riziko sebevražedných myšlenek a chování. Mechanismus tohoto rizika není .

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 nebo 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 mohou zapříčinit zácpu (např. opioidní analgetika), byly po uvedení přípravku na trh hlášeny případy snížení funkce dolní části gastrointestinálního traktu (např. střevní obstrukce, paralytický ileus, zácpa). Při současném podávání pregabalinu a opioidních léků je vhodné přijmout opatření k 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 pregabalinu nutná opatrnost. Před předepsáním pregabalinu má být u pacienta pečlivě zhodnoceno riziko nesprávného používání, zneužívání a závislosti.

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

Encefalopatie

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

encefalopatii vyvolat.

Ženy ve fertilním věku/antikoncepce

Použití pregabalínu v prvním trimestru těhotenství může u nenarozeného dítěte způsobit závažné vrozené vady. V průběhu těhotenství smí být pregabalin 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 pregabalin se vylučuje převážně nezměněn močí, podléhá u člověka 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 předmětem.

In vivo studie a populační farmakokinetická analýza

Obdobně nebyly pozorovány ve studiích *in vivo* žádné klinicky významné farmakokinetické interakce mezi pregabalinem 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 žádný 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

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

Interakce a starší pacienti

U starších dobrovolníků nebyly prováděny žádné specifické farmakodynamické interakční studie. Interakční studie byly provedeny pouze u dospělých pacientů.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku / antikoncepce u mužů a žen

Ženy ve fertilním věku musí 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 pregabalínu v prvním trimestru prokázaly vyšší prevalenci závažných vrozených malformací (MCM) u pediatrické populace (živě či mrtvě narozených dětí) s expozicí pregabalínu v porovnání s populací bez expozice (5,9 % vs. 4,1 %).

Riziko MCM u pediatrické populace s expozicí pregabalínu 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 pregabalin 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/kojence 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 Preato může mít malý nebo mírný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Pregabalin 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 níže jsou uvedeny všechny nežádoucí účinky, jejichž výskyt byl vyšší než u placeba a které se vyskytly u více než jednoho pacienta. Uvedeny jsou podle tříd a frekvence (velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$) a s četností není známo (nelze z dostupných údajů 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 byla zvýšena incidence celkových nežádoucích účinků, účinků na CNS a zvláště somnolence (viz bod 4.4).

Další nežádoucí účinky hlášené po uvedení přípravku na trh jsou uvedeny níže kurzívou.

Tabulka 2. Nežádoucí účinky pregabalínu

Třída orgánových systémů	Nežádoucí účinek
Infekce a infestace	
Časté	Nazofaryngitida
Poruchy krve a lymfatického systému	
Méně časté	Neutropenie
Poruchy imunitního systému	
Méně časté	<i>Hypersenzitivit</i>
Vzácné	<i>Angioedém, alergická 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, anorgazmie, 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>porucha mentálních funkcí</i> , porucha řeči, hyporeflexie, hyperestezie, pocity pálení, ageuzie, <i>malátnost</i>
Vzácné	<i>Konvulze</i> , 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, bolest očí, astenopie, fotopsie, suché oči, zvýšené slzení, podráždění oka
Vzácné	<i>Ztráta zraku, keratitida</i> , oscilopsie, porucha vnímání hloubky prostoru, mydriáza, strabismus, změny v jasnosti obrazu
Poruchy ucha a labyrintu	
Časté	Vertigo
Méně časté	Hyperakuze
Srdeční poruchy	
Méně časté	Tachykardie, atrioventrikulární blokáda I. stupně, sinusová bradykardie, <i>městinavé srdeční selhání</i>
Vzácné	<i>Prodloužení QT intervalu</i> , sinusová tachykardie, sinusová arytmie
Cévní poruchy	
Méně časté	Hypotenze, hypertenze, návaly horka, zčervenání, pocit chladných končetin
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	

Méně časté	Dušnost, epistaxe, kašel, nosní kongesce, rýma, chrápání, sucho v nose
Vzácné	<i>Plicní edém</i> , pocit sevření v hrdle
Není známo	<i>Respirační deprese</i>
Gastrointestinální poruchy	
Časté	Zvracení, <i>nauzea</i> , zácpa, <i>průjem</i> , flatulence, břišní distenze, sucho v ústech
Méně časté	Gastroezofageální reflux, zvýšená sekrece slin, hypestezie v ústech
Vzácné	Ascites, pankreatitida, <i>otok jazyka</i> , dysfagie
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, urtikárie, hyperhidróza, <i>pruritus</i>
Vzácné	<i>Stevensův-Johnsonův syndrom</i> , studený pot, toxická epidermální nekrolýza
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	
Časté	Svalové křeče, artralgie, bolest zad, bolest končetin, cervikální spasmus
Méně časté	Otok kloubů, myalgie, svalové záškuby, bolest šije, svalová ztuhlost
Vzácné	Rhabdomyolýza
Poruchy ledvin a močových cest	
Méně časté	Inkontinence moči, dysurie
Vzácné	Selhání ledvin, oligurie, <i>retence moči</i>
Poruchy reprodukčního systému a prsu	
Časté	Erektální dysfunkce
Méně časté	Sexuální dysfunkce, opožděná ejakulace, dysmenorhea, bolest prsů
Vzácné	Amenorhea, výtok z prsů, zvětšení prsů, <i>gynekomastie</i>
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	
Časté	Periferní otok, otok, poruchy chůze, pád, pocit opilosti, neobvyklé pocity, únava
Méně časté	Generalizovaný otok, <i>otok obličeje</i> , pocit tísně na prsou, bolest, horečka, žízeň, zimnice, 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 pregabalínu po krátkodobé i dlouhodobé léčbě byl pozorován vznik příznaků z vysazení. Byly popsány následující příznaky: insomnie, bolest hlavy, nauzea, úzkost, průjem, příznaky podobné chřipce, epileptické záchvaty, 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 pregabalínu po dlouhodobé léčbě, z údajů vyplývá, že incidence a závažnost příznaků z vysazení může souviset s velikostí dávek (viz body 4.2 a 4.4).

Pediatrická populace

Bezpečnostní profil pregabalinu pozorovaný ve 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: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Po uvedení přípravku 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 podpurných postupech a může v případě potřeby zahrnovat hemodialýzu (viz bod 4.2, tabulka 1).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antiepileptika, jiná antiepileptika, ATC kód: N03AX16.
Léčivá látka, pregabalin, je analog kyseliny gama-aminomáselné [(S)-3-(aminomethyl)-5-methylhexanová kyselina].

Mechanismus účinku

Pregabalin se váže na přídatnou podjednotku (α_2 - δ 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 neměli somnolenci, bylo takové zlepšení pozorováno u 33 % pacientů léčených pregabalinem a 18 % pacientů užívajících placebo. U pacientů, kteří zaznamenali somnolenci, byl výskyt respondérů u pregabalinu 48 % a u 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 dávkováním 2x nebo 3x denně. Bezpečnostní a účinnostní profily byly u obou dávkovacích režimů obdobné.

Snížení frekvence záchvatů bylo pozorováno během prvního týdne léčby.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost pregabalinu jako přídavné léčby epilepsie u pediatrických pacientů mladších než 12 let a dospívajících nebyla stanovena. Nežádoucí účinky pozorované ve studii farmakokinetiky a snášenlivosti, do níž byli zařazeni pacienti ve věku od 3 měsíců do 16 let ($n = 65$) s parciálními záchvaty, byly podobné nežádoucím účinkům pozorovaným 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 ve věku od 3 měsíců do 16 let s epilepsií ukázaly, že nežádoucí účinky, zahrnující pyrexii a infekce horních cest dýchacích, byly pozorovány častěji než ve studiích u dospělých pacientů 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 tonicoklonickými (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 studii prevence relapsu s dvojitě zaslepenou fází, trvající 6 měsíců.

Úleva od symptomů generalizované úzkostné poruchy byla sledována během 1. týdne – 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 zastřené vidění větší podíl pacientů léčených pregabalinem než pacientů dostávajících placebo, z nichž ale u většiny příznaky vymizely při pokračování v léčbě. V kontrolovaných klinických studiích probíhalo oftalmologické sledování u 3600 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 během 1. hodiny po jednorázovém i opakovaném podání dávky léku. Perorální biologická dostupnost pregabalinu je ≥ 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 pregabalinu s jídlem však nemá žádný klinicky významný efekt na rozsah jeho absorpce.

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 pregabalinu 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 pregabalinu, přibližně 98 % radioaktivity objevené v moči představoval nezměněný pregabalin. N-metylovaný derivát pregabalinu, hlavní metabolit pregabalinu, 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 pregabalinu je 6,3 hodin. Plazmatická clearance a renální clearance

pregabalinu jsou přímo úměrné clearance kreatininu (viz bod 5.2 Porucha funkce ledvin).

Úprava dávky u pacientů se snížením funkce ledvin a u pacientů podstupujících hemodialýzu je nezbytná (viz bod 4.2, tabulka 1).

Linearita/nelinearita

Farmakokinetika pregabalinu je v rozmezí doporučené denní dávky lineární. Variabilita farmakokinetiky pregabalinu 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 pregabalinu.

Pohlaví

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

Porucha funkce ledvin

Clearance pregabalinu je přímo úměrná clearance kreatininu. Pregabalin je navíc účinně odstraňován z plazmy hemodialýzou (po čtyřhodinové hemodialýze se plazmatické koncentrace pregabalinu snížily přibližně o 50 %). Protože hlavní metabolickou cestou pregabalinu 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 prováděné 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 nebude ovlivňovat plazmatickou koncentraci pregabalinu.

Pediatrická populace

U pediatrických pacientů s epilepsií (věkové skupiny: 1 až 23 měsíců, 2 až 6 let, 7 až 11 let a 12 až 16 let) byla farmakokinetika pregabalinu hodnocena při dávkách o velikosti 2,5, 5, 10 a 15 mg/kg/den ve studii farmakokinetiky a snášenlivosti.

Po perorálním podání pregabalinu pediatrickým pacientům nalačno byla doba do dosažení vrcholové plazmatické koncentrace v rámci celé věkové skupiny většinou podobná a činila 0,5 hodiny až 2 hodiny po podání dávky.

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

Terminální poločas pregabalinu se pohyboval v průměru v rozmezí od 3 do 4 hodin u pediatrických pacientů ve věku do 6 let a v rozmezí 4 až 6 hodin u pacientů ve věku 7 let a více.

Populační farmakokinetická analýza ukázala, že clearance kreatininu byla významnou kovariátou perorální clearance pregabalinu, tělesná hmotnost byla významnou kovariátou zdánlivého distribučního objemu při perorálním podání pregabalinu, a tyto vztahy byly u pediatrických a dospělých pacientů podobné.

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

Starší pacienti

S rostoucím věkem má clearance pregabalinu sklon klesat. Tento pokles clearance pregabalinu po jeho perorálním podání je shodný s poklesem clearance kreatininu, ke které dochází s rostoucím věkem.

Snížení dávky pregabalinu může být zapotřebí u pacientů s věkem sníženou funkcí ledvin (viz bod 4.2, tabulka 1).

Kojící matky

Farmakokinetika 150 mg pregabalinu 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 pregabalinu. 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 pregabalinu na hladinách 5x vyšších, než jsou průměrné hladiny u člověka při podávání maximální doporučené klinické dávky, byl pozorován vyšší výskyt atrofie sítnice, kterou je často možné vidět u starších potkanů albínů.

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

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 relevantní nebo irelevantní.

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

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 myši nebyla zaznamenána zvýšená incidence tumorů při expozicích obdobných průměrné expozici člověka, ale při vyšších expozicích byla pozorována zvýšená incidence hemangiosarkomu. Nongenotoxický mechanismus vytváření tumorů vyvolaných pregabalinem u myši zahrnuje změny krevních destiček a s tím související proliferaci endoteliálních buněk. Tyto změny krevních destiček 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 expozicích pregabalinu byly přítomny klinické známky hyperaktivity CNS a bruxismus a určité změny růstu (přechodná suprese nárůstu tělesné hmotnosti).

Účinky na cyklus říje byly pozorovány při 5x vyšších dávkách, než jsou terapeutické dávky u člověka.

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

Mikrokrytalická celulóza
Magnesium-stearát

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

OPA/PVC/Al//Al blistry

Velikosti balení:

14, 20, 21, 50, 56, 84, 98, 100, 100 (2 x 50) nebo 112 tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Neuraxpharm Bohemia s.r.o.
náměstí Republiky 1078/1,
110 00 Praha 1 – Nové Město,
Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

Preato 75 mg tablety: 21/310/19-C

Preato 150 mg tablety: 21/312/19-C

Preato 300 mg tablety: 21/315/19-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 11. 2. 2020

10. DATUM REVIZE TEXTU

26. 1. 2024