

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Pragiola 25 mg tvrdé tobolky  
Pragiola 50 mg tvrdé tobolky  
Pragiola 75 mg tvrdé tobolky  
Pragiola 100 mg tvrdé tobolky  
Pragiola 150 mg tvrdé tobolky  
Pragiola 200 mg tvrdé tobolky  
Pragiola 300 mg tvrdé tobolky

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tvrdá tobolka obsahuje pregabalinum 25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg nebo 300 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdá tobolka (tobolka)

Tvrdé tobolky 25 mg: Tělo tobolky má bílou barvu, víčko tobolky má bílou barvu. Víčko tobolky je potištěno černým označením P25. Tobolka obsahuje bílý až téměř bílý prášek. Délka tobolky: 13,8–14,8 mm.

Tvrdé tobolky 50 mg: Tělo tobolky má bílou barvu, víčko tobolky má jasně žlutou barvu. Víčko tobolky je potištěno černým označením P50. Tobolka obsahuje bílý až téměř bílý prášek. Délka tobolky: 15,3–16,2 mm.

Tvrdé tobolky 75 mg: Tělo tobolky má hnědožlutou barvu, víčko tobolky má hnědožlutou barvu. Víčko tobolky je potištěno černým označením P75. Tobolka obsahuje bílý až téměř bílý prášek. Délka tobolky: 13,8–14,8 mm.

Tvrdé tobolky 100 mg: Tělo tobolky má červenohnědou barvu, víčko tobolky má červenohnědou barvu. Víčko tobolky je potištěno bílým označením P100. Tobolka obsahuje bílý až téměř bílý prášek. Délka tobolky: 15,3–16,2 mm.

Tvrdé tobolky 150 mg: Tělo tobolky má bílou barvu, víčko tobolky má žlutohnědou barvu. Víčko tobolky je potištěno černým označením P150. Tobolka obsahuje bílý až téměř bílý prášek. Délka tobolky: 17,2–18,3 mm.

Tvrdé tobolky 200 mg: Tělo tobolky má hnědou barvu, víčko tobolky má hnědou barvu. Víčko tobolky je potištěno černým označením P200. Tobolka obsahuje bílý až téměř bílý prášek. Délka tobolky: 18,7–19,8 mm.

Tvrdé tobolky 300 mg: Tělo tobolky má bílou barvu, víčko tobolky má tmavě hnědou barvu. Víčko tobolky je potištěno bílým označením P300. Tobolka obsahuje bílý až téměř bílý prášek. Délka tobolky: 20,0–22,1 mm.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

*Neuropatická bolest*

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

### *Epilepsie*

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

### *Generalizovaná úzkostná porucha*

Přípravek Pragiola 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 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 dávka 600 mg denně může být dosaženo po dalších 7 dnech.

### *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, 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 clearance kreatininu (viz bod 5.2), snížení dávek u pacientů s poruchou funkce ledvin musí být stanoveno individuálně podle clearance kreatininu (CLCr), jak je uvedeno v Tabulce 1, při použití následujícího vzorce:

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

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 (CLCr) (ml/min)	Celková denní dávka pregabalinu*		Dávkovací režim
	Zahajovací dávka (mg/den)	Maximální dávka (mg/den)	
≥ 60	150	600	2× nebo 3× denně
≥ 30 – < 60	75	300	2× nebo 3× denně
≥ 15 – < 30	25–50	150	1× nebo 2× denně

< 15	25	75	1× denně
Dodatečná dávka po hemodialýze (mg)			
	25	100	jedna dávka <sup>+</sup>

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

+ 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 přípravku Pragiola 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, ale nelze učinit žádná doporučení o dávkování.

#### *Starší pacienti*

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

#### Způsob podání

Přípravek Pragiola lze podávat s jídlem nebo bez jídla.

Přípravek Pragiola je určen pouze 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 pregabalínem přibývají na váze, vzniknout potřeba úpravy dávek léčivých přípravků užívaných ke snížení glykemie.

#### Hypersenzitivní reakce

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

#### Závažné kožní nežádoucí účinky (SCAR)

V souvislosti s léčbou pregabalínem 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 pregabalín okamžitě vysadit a zvážit alternativní léčbu (dle potřeby).

#### Závrať, somnolence, ztráta vědomí, zmatenost a mentální postižení

Léčba pregabalínem byla spojena se závratí a somnolencí, které mohou zvýšit výskyt náhodného zranění (pádu) u starší populace. Po uvedení přípravku na trh byla rovněž zaznamenána hlášení ztráty vědomí, zmatenosti a mentálního postižení. Proto mají být pacienti 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 pregabalínem 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 pregabalínem než u pacientů dostávajících placebo; četnost 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 pregabalínu.

#### Selhání ledvin

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

#### Vysazování souběžně užívaných antiepileptik

Nejsou dostatečné údaje o postupu vysazování souběžně užívaných antiepileptik a případném přechodu na monoterapii pregabalínem, bylo-li dosaženo kontroly záchvatů léčbou pregabalínem.

#### Městnavé srdeční selhání

Po uvedení přípravku na trh byly u některých pacientů užívajících pregabalín hlášeny případy městnavého srdečního selhání. Tyto nežádoucí účinky byly nejčastěji pozorovány u starších pacientů se zhoršenou kardiovaskulární funkcí, během léčby pregabalínem v indikaci neuropatie. U těchto pacientů je nutné užívat pregabalín s opatrností. Vysazení pregabalínu může tento nežádoucí účinek vyřešit.

#### 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 pregabalínu v těchto případech je třeba tuto skutečnost brát v úvahu.

#### Respirační deprese

Byly hlášeny případy závažné respirační deprese ve vztahu k použití pregabalínu. 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 antiepileptiky v různých indikacích byly hlášeny sebevražedné myšlenky a chování. Rovněž metaanalýza randomizovaných placebem kontrolovaných studií antiepileptik ukázala mírně zvýšené riziko sebevražedných myšlenek a chování. Mechanismus tohoto rizika není znám a dostupná data. U pacientů léčených pregabalínem 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 pregabalínem.

Pacienti (a jejich ošetřovatelé) 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 přerušování léčby pregabalínem.

#### Snížená funkce dolní části trávicího traktu

Po souběžném podávání pregabalínu s léky, které někdy 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 souběžném podání pregabalínu a opioidů je vhodné přijmout opatření k prevenci zácpy (zvláště u žen a starších pacientů).

#### Souběžné užívání s opioidy

Při předepisování pregabalínu 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 pregabalín 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 pregabalínu ( $\leq 300$  mg, aOR 1,52 [95% CI, 1,04–2,22]) a trend byl vyšší u vysokých dávek pregabalínu ( $> 300$  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 pregabalínu. U pacientů se zneužíváním léků v anamnéze může být vyšší riziko nesprávného používání, zneužívání a závislosti na pregabalínu. 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 pregabalinem 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 pregabalin 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 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 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 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 pregabalinem a fenytoinem, karbamazepinem, kyselinou valproovou, lamotriginem, gabapentinem, lorazepamem, oxykodonem nebo ethanolem. Populační farmakokinetická analýza ukazuje, že perorální antidiabetika, diuretika, insulin, fenobarbital, tiagabin a topiramát nemají klinicky významný účinek na clearance pregabalínu.

#### Perorální kontraceptiva, norethisteron a/nebo ethinylestradiol

Souběžné 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 a opioidy a/nebo další léčivé přípravky tlumící centrální nervový systém (CNS) zaznamenána hlášení respiračního selhání, kómatu a úmrtí. Pregabalin 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 v reprodukčním věku/antikoncepce

Ženy ve fertilním věku musí používat během léčby 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 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/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 klinické studii vyhodnocující účinek pregabalinu na motilitu spermií byli zdraví muži vystaveni pregabalinu v dávce 600 mg/den. Po 3 měsících léčby nebyly pozorovány účinky na motilitu spermií.

Studie fertility u samic potkanů prokázala nežádoucí účinky na reprodukci. Studie fertility u samic 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 Pragiola může mít mírný až střední vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Přípravek Pragiola může vyvolávat závrať 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

##### Souhrn bezpečnostního profilu

Klinického programu s pregabalinem se účastnilo více než 8 900 pacientů, kteří užívali pregabalin, a z nich bylo více než 5 600 účastníky dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných klinických studií. Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky byly závrať a somnolence. Nežádoucí účinky byly co do intenzity obvykle lehké 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 závrať a somnolence.

##### Tabulkový seznam nežádoucích účinků

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 třídy orgánových systémů 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 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 souběžně 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 hlášené po uvedení přípravku na trh jsou uvedeny níže kurzívou.

Tabulka 2. Nežádoucí účinky pregabalinu

<b>Třída orgánových systémů</b>	<b>Nežádoucí účinky</b>
<b>Infekce a infestace</b>	
Časté	Nazofaryngitida
<b>Poruchy krve a lymfatického systému</b>	
Méně časté	Neutropenie
<b>Poruchy imunitního systému</b>	
Méně časté	<i>Hypersenzitivita</i>
Vzácné	<i>Angioedém, alergické reakce</i>
<b>Poruchy metabolismu a výživy</b>	
Časté	Zvýšená chuť k jídlu
Méně časté	Anorexie, hypoglykemie
<b>Psychiatrické poruchy</b>	
Časté	Euforická nálada, zmatenost, podrážděnost, dezorientace, insomnie, 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>
<b>Poruchy nervového systému</b>	
Velmi časté	Závrať, somnolence, bolest hlavy
Časté	Ataxie, poruchy koordinace, třes, dysartrie, amnézie, zhoršení paměti, poruchy pozornosti, parestezie, hypoestezie, sedace, porucha rovnováhy, letargie

<b>Třída orgánových systémů</b>	<b>Nežádoucí účinky</b>
Méně časté	Synkopa, stupor, myoklonus, <i>ztráta vědomí</i> , psychomotorická hyperaktivita, dyskineze, posturální závrať, intenzivní třes, nystagmus, kognitivní porucha, <i>mentální postižení</i> , porucha řeči, hyporeflexie, hyperestezie, pocity pálení, ageuzie, <i>malátnost</i>
Vzácné	<i>Křeče</i> , parosmie, hypokineze, dysgrafie, parkinsonismus
<b>Poruchy oka</b>	
Časté	Rozmazané vidění, dvojité vidění
Méně časté	Ztráta periferního vidění, poruchy zraku, otok očí, porucha zorného pole, snížení zrakové ostrosti, bolest očí, astenopie, fotopsie, pocit suchých očí, zvýšené slzení, podráždění oka
Vzácné	<i>Ztráta zraku</i> , <i>keratitida</i> , oscilopsie, porucha vnímání hloubky prostoru, mydriáza, strabismus, změny v jasnosti obrazu
<b>Poruchy ucha a labyrintu</b>	
Časté	Vertigo
Méně časté	Hyperakuze
<b>Srdeční poruchy</b>	
Méně časté	Tachykardie, atrioventrikulární blokáda I. stupně, sinusová bradykardie, <i>městnavé srdeční selhání</i>
Vzácné	<i>Prodloužení QT intervalu</i> , sinusová tachykardie, sinusová arytmie
<b>Cévní poruchy</b>	
Méně časté	Hypotenze, hypertenze, návaly horka, zčervenání, pocit chladných končetin
<b>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</b>	
Méně časté	Dušnost, epistaxe, kašel, zduření nosní sliznice, rýma, chrápání, sucho v nose
Vzácné	<i>Plicní edém</i> , pocit sevření v hrdle
Není známo	Respirační deprese
<b>Gastrointestinální poruchy</b>	
Časté	Zvracení, <i>nausea</i> , <i>zácpa</i> , <i>příjem</i> , flatulence, břišní distenze, sucho v ústech
Méně časté	Refluxní choroba jícnu, hypersekrece slin, hypestezie v ústech
Vzácné	Ascites, pankreatitis, <i>otok jazyka</i> , dysfagie
<b>Poruchy jater a žlučových cest</b>	
Méně časté	Zvýšené jaterní enzymy*
Vzácné	Žloutenka
Velmi vzácné	Jaterní selhání, hepatitida
<b>Poruchy kůže a podkožní tkáň</b>	
Méně časté	Papulární vyrážka, urtikárie, hyperhidróza, <i>pruritus</i>
Vzácné	<i>Toxická epidermální nekrolýza</i> , <i>Stevensův-Johnsonův syndrom</i> , studený pot
<b>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň</b>	
Časté	Svalové křeče, artralgie, bolest zad, bolest končetin, cervikální spasmy
Méně časté	Otok kloubů, myalgie, svalové záškuby, bolest šije, svalová ztuhlost
Vzácné	Rabdomyolýza
<b>Poruchy ledvin a močových cest</b>	
Méně časté	Inkontinence moči, dysurie
Vzácné	Selhání ledvin, oligurie, <i>retence moči</i>
<b>Poruchy reprodukčního systému a prsu</b>	
Časté	Erektální dysfunkce
Méně časté	Sexuální dysfunkce, opožděná ejakulace, dysmenorhea, bolest prsů
Vzácné	Amenorhea, výtok z prsů, zvětšení prsů, <i>gynekomastie</i>
<b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b>	
Časté	Periferní otok, otok, poruchy chůze, pády, pocit opilosti, zvláštní pocity, únava
Méně časté	Generalizovaný otok, <i>otok obličeje</i> , pocit tísně na prsou, bolest, pyrexie, žízeň, třesavka, astenie
<b>Vyšetření</b>	
Časté	Zvýšení tělesné hmotnosti

<b>Třída orgánových systémů</b>	<b>Nežádoucí účinky</b>
Méně časté	Zvýšení hladiny kreatinfosfokinázy, zvýšení hladiny glukosy 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 hlášeny následující příznaky: insomnie, bolest hlavy, nauzea, úzkost, průjem, příznaky podobné chřipce, křeče, nervozita, deprese, sebevražedné myšlenky, bolest, hyperhidróza a závrať. 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 četnost a závažnost příznaků z vysazení může souviset s velikostí dávek (viz body 4.2 a 4.4).

#### Pediatrická populace

Bezpečnostní profil pregabalínu 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 pregabalínem 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 pregabalínem 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**

#### Příznaky

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

Léčba předávkování pregabalínem 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: Analgetika, jiná analgetika a antipyretika; ATC kód: N02BF02

Léčivá látka, pregabalin, je analog kyseliny máselné [(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 2× denně a až 8 týdnů s dávkou podávanou 3× 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 2× nebo 3× 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 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 dvě jednoleté otevřené studie 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 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 logaritmičticky 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 2× 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, ve které byla sledována recidiva GAD symptomů.

Úleva od symptomů generalizované úzkostné poruchy 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 funduskopické 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. Funduskopické 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 pregabalinu 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 myší, potkanů a opic. Bylo prokázáno, že pregabalin přechází placentou u potkanů a je přítomen v mateřském mléce 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-methylovaný 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 v nezměněné podobě. Průměrný eliminační poločas pregabalinu je 6,3 hodin. Plazmatická clearance a renální clearance pregabalinu 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 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 plasmatických koncentrací pregabalinu.

#### Pohlaví

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

#### Porucha funkce ledvin

Clearance pregabalinu je přímo úměrná clearanci 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 prováděny žádné specifické farmakokinetické studie u pacientů s poruchou funkce jater. Protože pregabalin se nijak významně nemetabolizuje a je vylučován převážně nezměněný močí, porucha funkce jater proto zřejmě neovlivňuje 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 maximální 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  $\geq 30$  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 je významnou kovariátou perorální clearance pregabalinu, tělesná hmotnost je významnou kovariátou zdánlivého distribučního objemu při perorálním podání pregabalinu, a tyto vztahy byly u pediatrických a dospělých pacientů podobné.

Farmakokinetika pregabalínu u pacientů ve věku méně než 3 měsíce 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  $\geq 5\times$  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 albínů.

Pregabalin nebyl teratogenní u myši, 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  $> 2\times$  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  $24\times$  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. Non-genotoxický mechanismus vytváření tumorů vyvolaných pregabalinem u myši 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  $5\times$  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 tobolky:

Předbobtnalý kukuřičný škrob  
Mastek (E 553b)

#### Obal tobolky:

*Tvrdé tobolky 25 mg*

Oxid titaničitý (E 171)

Želatina

Černý inkoust (šelak (E 904), černý oxid železitý (E 172), propylenglykol (E 1520))

*Tvrdé tobolky 50 mg, 75 mg*

Oxid titaničitý (E 171)

Želatina

Žlutý oxid železitý (E 172)

Černý inkoust (šelak (E 904), černý oxid železitý (E 172), propylenglykol (E 1520))

*Tvrdé tobolky 100 mg*

Oxid titaničitý (E 171)

Želatina

Červený oxid železitý (E 172)

Bílý inkoust (šelak (E 904), propylenglykol (E 1520), hydroxid draselný (E 525), oxid titaničitý (E 171))

*Tvrdé tobolky 150 mg*

Oxid titaničitý (E 171)

Želatina

Červený oxid železitý (E 172)

Žlutý oxid železitý (E 172)

Černý inkoust (šelak (E 904), černý oxid železitý (E 172), propylenglykol (E 1520))

*Tvrdé tobolky 200 mg*

Oxid titaničitý (E 171)

Želatina

Červený oxid železitý (E 172)

Žlutý oxid železitý (E 172)

Černý oxid železitý (E 172)

Černý inkoust (šelak (E 904), černý oxid železitý (E 172), propylenglykol (E 1520))

*Tvrdé tobolky 300 mg*

Oxid titaničitý (E 171)

Želatina

Červený oxid železitý (E 172)

Žlutý oxid železitý (E 172)

Černý oxid železitý (E 172)

Bílý inkoust (šelak (E 904), propylenglykol (E 1520), hydroxid draselný (E 525), oxid titaničitý (E 171))

### 6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

### 6.3 Doba použitelnosti

3 roky

#### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

#### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

*Pragiola 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg, 300 mg tvrdé tobolky:*

Blistr (PVC/PVDC//Al): 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90 nebo 100 tvrdých tobolek, v krabičce.

*Pragiola 75 mg, 150 mg tvrdé tobolky:*

Blistr (PVC/PVDC//Al): 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98 nebo 100 tvrdých tobolek, v krabičce.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

#### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Žádné zvláštní požadavky.

### **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovinsko

### **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

Pragiola 25 mg: 21/221/15-C

Pragiola 50 mg: 21/222/15-C

Pragiola 75 mg: 21/223/15-C

Pragiola 100 mg: 21/224/15-C

Pragiola 150 mg: 21/225/15-C

Pragiola 200 mg: 21/226/15-C

Pragiola 300 mg: 21/228/15-C

### **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 22. 4. 2015

Datum posledního prodloužení registrace: 28. 5. 2020

### **10. DATUM REVIZE TEXTU**

15. 3. 2024

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Státního ústavu pro kontrolu léčiv ([www.sukl.cz](http://www.sukl.cz)).