

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Prelica 300 mg tvrdé tobolky

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tvrdá tobolka obsahuje 300 mg pregabalínu.

Pomocné látky se známým účinkem:

Jedna tvrdá tobolka obsahuje rovněž 38 mg laktózy (bezvodé).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdá tobolka

Tvrdá tobolka s bílým tělem a červeným víčkem

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Neuropatická bolest

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

Epilepsie

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

Generalizovaná úzkostná porucha

Přípravek Prelica je indikován k léčbě generalizované úzkostné poruchy (*Generalised Anxiety Disorder*, GAD) u dospělých.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Pro některá dávkovací schémata musí být použit léčivý přípravek od jiného držitele rozhodnutí o registraci.

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 (C_{cr}), jak je uvedeno v tabulce 1, při použití následujícího vzorce:

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

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	Celková denní dávka pregabalinu*		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
Dodatečná dávka po hemodialýze (mg)			
	25	100	jedna dávka ⁺

* Celková denní dávka (mg/den) má být rozdělena podle dávkovacího režimu na 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 přípravku Prelica u dětí mladších 12 let a dospívajících (12-17 let) nebyla stanovena. V současnosti dostupné údaje jsou popsány 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 pregabalinu vzhledem ke snížené funkci ledvin (viz bod 5.2).

Způsob podání

Přípravek Prelica lze podávat s jídlem nebo bez jídla.

Přípravek Prelica 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 zvláštní opatření pro použití

Pacienti s onemocněním diabetes mellitus

Ve shodě se současnou klinickou praxí může u pacientů s diabetem, u kterých během léčby pregabalinem dochází k nárůstu tělesné hmotnosti, vzniknout potřeba úpravy dávek léčivých přípravků užívaných ke snížení glykemie.

Hypersenzitivní reakce

Po uvedení pregabalinu 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 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 mentální postižení

Léčba pregabalinem byla spojena se závratěmi a somnolencí, které by mohly zvýšit výskyt náhodného zranění (pádu) u starší populace. Po uvedení pregabalinu 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 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 pregabalinu 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 antiepileptik

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

Městnavé srdeční selhání

Po uvedení pregabalínu 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 pregabalinem v indikaci neuropatie. U těchto pacientů je nutné používat pregabalín s opatrností. Tento nežádoucí účinek lze řešit vysazením pregabalínu.

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. přípravků k léčbě spasticity) nutných 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 meta-analýza randomizovaných placebem kontrolovaných studií antiepileptik 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 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 pregabalínu s přípravky, které někdy mohou zapříčinit zácpu (např. opioidní analgetika), byly v postmarketingových hlášeních uvedeny případy snížení funkce dolní části gastrointestinálního traktu (např. intestinální obstrukce, paralytický ileus, zácpa). Při současném podání pregabalínu a opioidů je vhodné přijmout opatření pro 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 (≤ 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, možnost zneužití nebo závislost

Pregabalín může způsobit lékovou závislost, která může vzniknout při terapeutických dávkách. Byly hlášeny případy zneužívání a nesprávného používání pregabalínu. U pacientů se zneužíváním návykových látek v anamnéze může být vyšší riziko nesprávného používání 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 nebo závislosti.

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

Příznaky z vysazení

Po vysazení pregabalinu 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, konvulze, 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 konvulze, 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.

Encefalopatie

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

Ženy ve fertilním věku / antikoncepce

Použití přípravku Prelica 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).

Intolerance laktózy

Přípravek Prelica obsahuje monohydrát laktózy. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

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 vyvolával farmakokinetické interakce nebo jim podléhal.

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 ethanolom. Populační farmakokinetická analýza ukazuje, že perorální antidiabetika, diuretika, inzulin, fenobarbital, tiagabin a topiramát nemají klinicky významný účinek na clearance pregabalinu.

Perorální antikoncepce, norethisteron a/nebo ethinylestradiol

Současné podávání pregabalinu s perorální antikoncepcí obsahující 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 na trh byla u pacientů užívajících pregabalin a opiody a/nebo 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

Se staršími dobrovolníky nebyly prováděny žádné specifické farmakodynamické studie interakcí. Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých pacientů.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním 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 přípravek Prelica užívat pouze je-li to nezbytné (pokud 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/kojené 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 žádné 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. Klinický význam těchto nálezů není znám (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Prelica může mít malý až mírný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Přípravek Prelica může vyvolávat závratě a somnolenci, a proto může ovlivňovat schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Proto se doporučuje pacientům, aby neřídili dopravní prostředky, 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 dvojité 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 tříd orgánových systémů a frekvence výskytu (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 není známo (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 hlášené po uvedení přípravku na trh jsou uvedeny níže kurzívou.

Tabulka 2. Nežádoucí účinky pregabalinu

Třída 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, insomnie, snížení libida
Méně časté	Halucinace, panická ataka, neklid, agitovanost, deprese, depresivní nálada, povznesená nálada, <i>agresivita</i> , kolísání nálad, 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, intenzní třes, nystagmus, kognitivní porucha, <i>porucha mentální funkcí</i> , porucha řeči, hyporeflexie, hyperestezie, pocit pálení, ageuzie, <i>malátnost</i>
Vzácné	<i>Konvulze</i> , parosmie, hypokineze, dysgrafie, parkinsonismus
Poruchy oka	
Časté	Rozmazané vidění, diplopie
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
Poruchy ucha a labyrintu	
Časté	Vertigo
Méně časté	Hyperakuze
Srdeční poruchy	
Méně časté	Tachykardie, atrioventrikulární blokáda I. stupně, sinusová bradykardie, <i>městnavé 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	Dyspnoe, epistaxe, kašel, zduření nosní sliznice, rýma, chrápání, sucho v nose
Vzácné	<i>Plicní edém</i> , pocit sevření v hrdle
Není známo	Respirační deprese
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, pankreatitis, <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>Toxická epidermální nekrolýza</i> , <i>Stevensův-Johnsonův syndrom</i> , studený pot
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	
Časté	Svalové křeče, artralgie, bolest zad, bolest končetin, cervikální spasmy
Méně časté	Otok kloubů, myalgie, svalové záškuby, bolest šíje, 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	Erektilní 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 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 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, konvulze, nervozita, deprese, 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 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 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 pregabalínu 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, ostatní antiepileptika,
ATC kód: N02BF02

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

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. Profily bezpečnosti a účinnosti 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 nezaznamenali somnolenci, 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 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 pregabalínu jako přídatné 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 pregabalín v dávce 2,5 mg/kg/den (maximálně 150 mg/den), pregabalín 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 pregabalínem v dávce 10 mg/kg/den ($p=0,0068$ versus placebo), 29,1 % subjektů léčených pregabalínem 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 pregabalín v dávce 7 mg/kg/den, pregabalín 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 pregabalín v dávce 7 mg/kg/den, 5,4 a 1,4 pro pregabalín v dávce 14 mg/kg/den a 2,9 a 2,3 pro placebo. Pregabalín v dávce 14 mg/kg/den významně snížil logaritmicky transformovanou frekvenci parciálních záchvatů oproti placebo ($p=0,0223$); pregabalín v dávce 7 mg/kg/den nevedl v porovnání s placebem ke zlepšení stavu.

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

Monoterapie (nově diagnostikovaní pacienti)

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

Generalizovaná úzkostná porucha

Pregabalín 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 dvojité 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 pregabalínem 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 pregabalínem 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 pregabalínem a 4,8 % pacientů dostávajících placebo. Změny zorného pole byly pozorovány u 12,4 % pacientů léčených pregabalínem 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 ≥ 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 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 člověka 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 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 Pacienti s poruchou 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 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 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 s tělesnou hmotností ≥ 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 starších.

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 pregabalinu u pacientů ve věku 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 pregabalinem 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 myší, potkanů a králíků. Pregabalin přivodil fetální toxicitu u potkanů a králíků 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 dávám >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 nebo vůbec relevantní.

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 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 pregabalinu byly přítomny klinické známky hyperaktivity CNS a bruxismus a určité změny růstu (přechodné potlačení 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

Obsah tobolky:

Monohydrát laktózy

Kukuřičný škrob

Mastek

Víčko tobolky:

Želatina

Oxid titaničitý (E 171)

Monohydrát sodné soli erythrosinu

Žlutý oxid železitý (E 172)

Červený oxid železitý (E 172)

Tělo tobolky:

Želatina

Oxid titaničitý (E171)

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

PVC/PE/PVdC//Al/PVdC blistry obsahující 14, 56 a 100 tvrdých tobolek.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a zacházení s ním

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

ARDEZ Pharma, spol. s r.o.
V Borovičkách 278
252 26 Kosov
Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

21/290/21-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 6. 12. 2022

10. DATUM REVIZE TEXTU

30. 5. 2024