

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Pregabalin Reddy 25 mg tvrdé kapsuly  
Pregabalin Reddy 50 mg tvrdé kapsuly  
Pregabalin Reddy 75 mg tvrdé kapsuly  
Pregabalin Reddy 100 mg tvrdé kapsuly  
Pregabalin Reddy 150 mg tvrdé kapsuly  
Pregabalin Reddy 200 mg tvrdé kapsuly  
Pregabalin Reddy 225 mg tvrdé kapsuly  
Pregabalin Reddy 300 mg tvrdé kapsuly

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Pregabalin Reddy 25 mg tvrdé kapsuly  
Každá tvrdá kapsula obsahuje 25 mg pregabalínu.

Pregabalin Reddy 50 mg tvrdé kapsuly  
Každá tvrdá kapsula obsahuje 50 mg pregabalínu.

Pregabalin Reddy 75 mg tvrdé kapsuly  
Každá tvrdá kapsula obsahuje 75 mg pregabalínu.

Pregabalin Reddy 100 mg tvrdé kapsuly  
Každá tvrdá kapsula obsahuje 100 mg pregabalínu.

Pregabalin Reddy 150 mg tvrdé kapsuly  
Každá tvrdá kapsula obsahuje 150 mg pregabalínu.

Pregabalin Reddy 200 mg tvrdé kapsuly  
Každá tvrdá kapsula obsahuje 200 mg pregabalínu.

Pregabalin Reddy 225 mg tvrdé kapsuly  
Každá tvrdá kapsula obsahuje 225 mg pregabalínu.

Pregabalin Reddy 300 mg tvrdé kapsuly  
Každá tvrdá kapsula obsahuje 300 mg pregabalínu.

#### Pomocná látka so známym účinkom:

Každá 25 mg kapsula obsahuje 34,2 mg laktózy (vo forme monohydrátu).  
Každá 50 mg kapsula obsahuje 68,4 mg laktózy (vo forme monohydrátu).  
Každá 75 mg kapsula obsahuje 7,6 mg laktózy (vo forme monohydrátu).  
Každá 100 mg kapsula obsahuje 10,1 mg laktózy (vo forme monohydrátu).  
Každá 150 mg kapsula obsahuje 15,2 mg laktózy (vo forme monohydrátu).  
Každá 200 mg kapsula obsahuje 20,3 mg laktózy (vo forme monohydrátu).  
Každá 225 mg kapsula obsahuje 22,8 mg laktózy (vo forme monohydrátu).  
Každá 300 mg kapsula obsahuje 30,4 mg laktózy (vo forme monohydrátu).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Tvrdá kapsula

25 mg kapsula s nepriehľadným bielym viečkom a nepriehľadným bielym telom, s vytlačeným „RDY“ na viečku a „291“ na tele čiernou potlačou. Veľkosť 4 ( $14,4 \pm 0,4$  mm).

50 mg kapsula s nepriehľadným bielym viečkom a nepriehľadným bielym telom, s vytlačeným „RDY“ na viečku a „292“ na tele čiernou potlačou. Telo kapsuly je označené čiernym pásikom. Veľkosť 3 ( $15,8 \pm 0,4$  mm).

75 mg kapsula s nepriehľadným červeným viečkom a nepriehľadným bielym telom, s vytlačeným „RDY“ na viečku a „293“ na tele čiernou potlačou. Veľkosť 4 ( $14,4 \pm 0,4$  mm).

100 mg kapsula s nepriehľadným červeným viečkom a nepriehľadným červeným telom, s vytlačeným „RDY“ na viečku a „294“ na tele čiernou potlačou. y. Veľkosť 3 ( $15,8 \pm 0,4$  mm).

150 mg kapsula s nepriehľadným bielym viečkom a nepriehľadným bielym telom, s vytlačeným „RDY“ na viečku a „295“ na tele čiernou potlačou. Veľkosť 2 ( $17,8 \pm 0,4$  mm).

200 mg kapsula s nepriehľadným svetločerveným viečkom a nepriehľadným svetločerveným telom, s vytlačeným „RDY“ na viečku a „296“ na tele čiernou potlačou. Veľkosť 1 ( $19,3 \pm 0,4$  mm).

225 mg kapsula s nepriehľadným svetločerveným viečkom a nepriehľadným bielym telom, s vytlačeným „RDY“ na viečku a „297“ na tele čiernou potlačou. Veľkosť 1 ( $19,3 \pm 0,4$  mm).

300 mg kapsula s nepriehľadným červeným viečkom a nepriehľadným bielym telom, s vytlačeným „RDY“ na viečku a „298“ na tele čiernou potlačou. Veľkosť 0 ( $21,4 \pm 0,4$  mm).

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

##### *Neuropatická bolesť*

Pregabalin Reddy je indikovaný na liečbu periférnej a centrálnej neuropatickej bolesti u dospelých.

##### *Epilepsia*

Pregabalin Reddy je indikovaný ako prídavná liečba dospelým s parciálnymi záchvatmi so sekundárnou generalizáciou alebo bez sekundárnej generalizácie.

##### *Generalizovaná úzkostná porucha*

Pregabalin Reddy je indikovaný dospelým na liečbu generalizovanej úzkostnej poruchy (GAD, Generalised Anxiety Disorder).

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

##### Dávkovanie

Rozsah dávkovania je 150 až 600 mg denne, podáva sa rozdelené v dvoch alebo troch dávkach.

##### *Neuropatická bolesť*

Liečbu pregabalínom možno začať dávkou 150 mg denne, ktorá sa podáva rozdelená v dvoch alebo troch dávkach. Podľa individuálnej odpovede pacienta a tolerancie možno dávku po 3 až 7-dňovom intervale zvýšiť na 300 mg denne a ak je to potrebné, až na maximálnu dávku 600 mg denne po ďalšom 7-dňovom intervale.

### *Epilepsia*

Liečbu pregabalínom možno začať dávkou 150 mg denne, ktorá sa podáva rozdelená v dvoch alebo troch dávkach. Podľa individuálnej odpovede pacienta a tolerancie možno dávku po 1 týždni zvýšiť na 300 mg denne. Maximálnu dennú dávku 600 mg možno dosiahnuť po ďalšom týždni.

### *Generalizovaná úzkostná porucha*

Rozsah dávkovania je 150 až 600 mg denne, podáva sa rozdelené v dvoch alebo troch dávkach.

Potreba liečby sa musí pravidelne opakovane posúdiť.

Liečbu pregabalínom možno začať dávkou 150 mg denne. Podľa individuálnej odpovede pacienta a tolerancie možno dávku po 1 týždni zvýšiť na 300 mg denne. Po ďalšom týždni možno dávku zvýšiť na 450 mg denne. Maximálnu dennú dávku 600 mg možno dosiahnuť po ďalšom týždni.

### *Prerušenie liečby pregabalínom*

V súlade so súčasnou klinickou praxou, ak sa musí liečba pregabalínom prerušiť, odporúča sa, aby sa to urobilo postupne počas minimálne 1 týždňa bez ohľadu na indikáciu (pozri časti 4.4 a 4.8).

### *Porucha funkcie obličiek*

Pregabalín sa zo systémovej cirkulácie primárne eliminuje v nezmenenej forme renálnou exkréciou.

Keďže klírens pregabalínu je priamo úmerný klírensu kreatinínu (pozri časť 5.2), dávka u pacientov s poškodenými renálnymi funkciami sa musí znižovať individuálne podľa klírensu kreatinínu ( $CL_{cr}$ ), ako je uvedené v tabuľke 1 použitím nasledovného vzorca:

$$CL_{CR} \left( \frac{ml}{min} \right) = \left[ \frac{1,23 \times [140 - \text{vek (roky)}] \times \text{hmotnosť (kg)}}{\text{kreatinín v sére} \left( \frac{\mu\text{mol}}{l} \right)} \right] (* 0,85 \text{ u žien})$$

Pregabalín možno efektívne odstrániť z plazmy hemodialýzou (50 % lieku počas 4 hodín).

U hemodialyzovaných pacientov sa denná dávka pregabalínu musí upraviť podľa renálnych funkcií. K dennej dávke treba pridať doplnkovú dávku okamžite po každej 4-hodinovej hemodialýze (pozri tabuľku 1).

**Tabuľka 1 Úprava dávky pregabalínu podľa renálnych funkcií**

<b>Klírens kreatinínu (<math>CL_{cr}</math>) (ml/min)</b>	<b>Celková denná dávka pregabalínu*</b>		<b>Dávkovací režim</b>
	Úvodná dávka (mg/deň)	Maximálna dávka (mg/deň)	
$\geq 60$	150	600	BID alebo TID
$\geq 30 - < 60$	75	300	BID alebo TID
$\geq 15 - < 30$	25 – 50	150	Jedenkrát denne alebo BID
$< 15$	25	75	Jedenkrát denne
<b>Doplnkové dávkovanie po hemodialýze (mg)</b>			
	25	100	Jedna dávka <sup>+</sup>

TID = tri rozdelené dávky

BID = dve rozdelené dávky

\* Celková denná dávka (mg/deň) sa má rozdeliť podľa dávkovacieho režimu a vyjadriť v mg/dávka

<sup>+</sup> Doplnková dávka je jedna dodatočná dávka

### *Porucha funkcie pečene*

Nevyžaduje sa žiadna úprava dávky u pacientov s poruchou funkcie pečene (pozri časť 5.2).

### *Pediatrická populácia*

Bezpečnosť a účinnosť lieku Pregabalin Reddy u detí mladších ako 12 rokov a u dospelých (vo veku 12 - 17 rokov) neboli stanovené. Údaje dostupné v súčasnosti sú uvedené v častiach 4.8, 5.1 a 5.2, ale nie je možné vykonať odporúčanie týkajúce sa dávkovania.

### *Staršie osoby*

Starší pacienti môžu vyžadovať zníženie dávky pregabalínu z dôvodu zníženej renálnej funkcie (pozri časť 5.2).

### Spôsob podávania

Pregabalin Reddy sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla.  
Pregabalin Reddy je určený iba na perorálne použitie.

## **4.3 Kontraindikácie**

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

## **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

V súvislosti s liečbou pregabalínom boli hlásené zriedkavo závažné kožné nežiaduce reakcie (severe cutaneous adverse reactions, SCAR) vrátane Stevensovho-Johnsonovho syndrómu (SJS) a toxickej epidermálnej nekrolýzy (TEN), ktoré môžu byť život ohrozujúce alebo smrteľné. V čase predpisovania lieku je potrebné pacientov upozorniť na prejavy a príznaky a starostlivo sledovať kožné reakcie. Ak sa objavia prejavy a príznaky naznačujúce tieto reakcie, pregabalin sa má okamžite vysadiť a je potrebné zvážiť alternatívnu liečbu (podľa potreby).

### *Diabetickí pacienti*

Podľa súčasnej klinickej praxe u niektorých diabetických pacientov s prírastkom hmotnosti počas liečby pregabalínom môže byť potrebné upraviť hypoglykemickú liečbu.

### *Reakcie z precitlivenosti*

Po uvedení lieku na trh boli zaznamenané hlásenia o reakciách z precitlivenosti vrátane prípadov angioedému. Liečba pregabalínom sa musí okamžite ukončiť, ak sa vyskytnú príznaky angioedému, ako sú faciálny, periorálny opuch alebo opuch horných dýchacích ciest.

### *Závrat, somnolencia, strata vedomia, zmätenosť a mentálne poškodenie*

Liečba pregabalínom sa dáva do súvisu so závratom a somnolenciou, ktoré mohli zvýšiť výskyt náhodných zranení (pádov) u staršej populácie. Existujú tiež hlásenia po uvedení lieku na trh o strate vedomia, zmätenosti a mentálnom poškodení. Preto pacientom sa má poradiť, aby boli opatrní, pokiaľ sa neoboznámia s možnými účinkami lieku.

### *Účinky spojené s videním*

V kontrolovaných klinických skúškaniach hlásila väčšia časť pacientov liečených pregabalínom ako pacientov liečených placebom rozmazané videnie, ktoré vo väčšine prípadov ustúpilo pri pokračovaní dávkovania. V klinických štúdiách, v ktorých bolo zahrnuté aj oftalmologické vyšetrenie, bol výskyt zníženia zrakovej ostrosti a zmien zorného poľa väčší u pacientov liečených pregabalínom ako u pacientov liečených placebom; výskyt zmien na očnom pozadí bol väčší u pacientov liečených placebom (pozri časť 5.1).

Po uvedení lieku na trh boli tiež hlásené nežiaduce reakcie na zrak, vrátane straty zraku, rozmazaného videnia alebo iných zmien zrakovej ostrosti, z ktorých mnohé boli prechodné. Prerušenie liečby pregabalínom môže viesť k vymiznutiu alebo zlepšeniu týchto zrakových príznakov.

### *Renálne zlyhávanie*

Boli hlásené prípady renálneho zlyhávania a v niektorých prípadoch prerušenie liečby pregabalínom viedlo k reverzibilite tejto nežiaducej reakcie.

### *Vysadenie súčasne podávaných antiepileptík*

Nie sú dostatočné údaje týkajúce sa vysadenia súčasne podávaných antiepileptík, akonáhle sa po pridaní pregabalínu dosiahne kontrola záchvatu tak, aby bolo možné podávať pregabalín v monoterapii.

### *Príznaky z vysadenia*

Po ukončení krátkodobej a dlhodobej liečby pregabalínom boli u niektorých pacientov pozorované príznaky z vysadenia. Uvádzajú sa nasledujúce účinky: insomnie, bolesť hlavy, nauzea, úzkosť, hnačka, chrípkový syndróm, nervozita, depresia, bolesť, kŕče, hyperhidróza a závrat, naznačujúce fyzickú závislosť. Pacient má byť o tom informovaný na začiatku liečby.

Počas užívania pregabalínu alebo krátko po ukončení liečby pregabalínom sa môžu vyskytnúť kŕče vrátane epileptických záchvatov a záchvatov typu grand mal.

Čo sa týka ukončenia dlhodobej liečby pregabalínom, údaje naznačujú, že výskyt a závažnosť príznakov z vysadenia môžu byť závislé od dávky.

### *Kongestívne srdcové zlyhávanie*

Po uvedení lieku na trh boli hlásené prípady kongestívneho srdcového zlyhávania u niektorých pacientov dostávajúcich pregabalín. Tieto reakcie sú najčastejšie pozorované u starších pacientov s kardiovaskulárnymi ochoreniami počas liečby pregabalínom na neuropatickú indikáciu. Pregabalín sa má u týchto pacientov podávať s opatnosťou. Ukončenie podávania pregabalínu môže viesť k odozneniu reakcie.

### *Liečba centrálnej neuropatickej bolesti v dôsledku poškodenia miechy*

Pri liečbe centrálnej neuropatickej bolesti v dôsledku poškodenia miechy sa zaznamenal zvýšený výskyt nežiaducich reakcií všeobecne, nežiaducich reakcií centrálnej nervovej sústavy a zvlášť somnolencie. Môže sa to pripísať aditívnemu účinku sprievodnej liečby (napr. spazmolytikami) potrebnej pri tomto ochorení. Toto sa má zvážiť pri predpisovaní pregabalínu pri tomto ochorení.

### *Respiračná depresia*

V súvislosti s užívaním pregabalínu bola hlásená závažná respiračná depresia. U pacientov so zníženou respiračnou funkciou, s respiračným alebo neurologickým ochorením, poruchou funkcie obličiek, v prípade súbežného používania liekov tlmiacich CNS a u starších osôb môže byť vyššie riziko vzniku tejto závažnej nežiaducej reakcie. U týchto pacientov môže byť potrebná úprava dávky (pozri časť 4.2).

### *Samovražedné myšlienky a správanie*

Samovražedné myšlienky a správanie boli hlásené u pacientov liečených antiepileptikami pri niekoľkých indikáciách. Meta-analýza randomizovaných placebo kontrolovaných štúdií antiepileptík tiež ukázala málo zvýšené riziko samovražedných myšlienok a správania. Mechanizmus tohto rizika nie je známy a dostupné údaje nevylučujú možnosť zvýšeného rizika u pregabalínu.

Pacienti majú byť preto sledovaní kvôli prejavom samovražedných myšlienok a správania a má sa u nich zvážiť vhodná liečba. Pacienti (a ich opatrovatelia) majú byť upozornení, aby vyhľadali lekársku pomoc, ak sa prejavy samovražedných myšlienok alebo správania objavia.

### *Zhoršená funkcia dolnej časti tráviaceho traktu*

Po uvedení lieku na trh boli hlásené prípady týkajúce sa zhoršenej funkcie dolnej časti tráviaceho traktu (napr. intestinálna obštrukcia, paralytický ileus, obstipácia), keď sa pregabalín podával spolu s liekmi, ktoré môžu spôsobiť obstipáciu, ako sú napr. opioidné analgetiká. Keď sa bude pregabalín užívať v kombinácii s opioidmi, môžu sa zvážiť opatrenia na predchádzanie obstipácii (zvlášť u žien a

starších pacientov).

#### *Súbežné užívanie s opiátmi*

Pri predpisovaní pregabalínu súbežne s opiátmi sa odporúča postupovať opatrne z dôvodu rizika útlmu CNS (pozri časť 4.5). V prípadovej kontrolovanej štúdiu u používateľov opiátov mali pacienti, ktorí užívali pregabalín súbežne s opiátom vyššie riziko úmrtia súvisiaceho s opiátmi ako pacienti, ktorí užívali len opiát (upravený pomer pravdepodobností [aOR]; 1,68 [95 % IS, 1,19 až 2,36]). Toto zvýšené riziko bolo pozorované pri nízkych dávkach pregabalínu ( $\leq 300$  mg, aOR 1,52 [95 % IS 1,04 – 2,22]) a pri vysokých dávkach pregabalínu bola tendencia k väčšiemu riziku ( $> 300$  mg, aOR 2,51 [95 % IS 1,24 – 5,06]).

#### *Zneužitie, sklon k nadmernému užívaniu liekov alebo závislosť*

Boli hlásené prípady zneužitia, nadmerného užívania liekov a závislosti. Treba byť opatrný u pacientov s anamnézou nadmerného užívania návykových látok a u týchto pacientov majú byť sledované príznaky zneužitia pregabalínu, nadmerného užívania alebo závislosti (boli hlásené rozvoj tolerancie, zvyšovanie dávky, správanie vedúce k užitiu lieku).

#### *Encefalopatia*

Boli hlásené prípady encefalopatie, hlavne u pacientov s pridruženými stavmi, ktoré môžu vyvolať encefalopatiu.

#### *Intolerancia laktózy*

Pregabalín Reddy obsahuje laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

#### *Obsah sodíka*

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v tvrdej kapsule, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

### **4.5 Liekové a iné interakcie**

Pretože pregabalín sa vylučuje prevažne v nezmenenej forme močom, podlieha zanedbateľnému metabolizmu u ľudí ( $< 2$  % dávky zachytenej v moči vo forme metabolitov), neinhibuje liekový metabolizmus *in vitro* a neviaže sa na plazmatické proteíny, je nepravdepodobné, že by spôsobil alebo bol sám subjektom farmakokinetických interakcií.

#### *In vivo štúdie a populačná farmakokinetická analýza*

Podobne, v *in vivo* štúdiách sa nepozorovali žiadne klinicky relevantné farmakokinetické interakcie medzi pregabalínom a fenytoínom, karbamazepínom, kyselinou valproovou, lamotrigínom, gabapentínom, lorazepamom, oxykodónom alebo etanolom. Populačná farmakokinetická analýza ukázala, že perorálne antidiabetiká, diuretiká, inzulín, fenobarbital, tiagabín a topiramát nemali klinicky významný účinok na klírens pregabalínu.

#### *Perorálne kontraceptíva, noretisterón a/alebo etinylestradiol*

Súbežné podávanie pregabalínu s perorálnymi kontraceptívami noretisterónom a/alebo etinylestradiolom nemá vplyv na farmakokinetiku v rovnovážnom stave žiadnej z týchto látok.

#### *Lieky ovplyvňujúce centrálny nervový systém*

Pregabalín môže zosilňovať účinky etanolu a lorazepamu.

Po uvedení lieku na trh existujú hlásenia o respiračnom zlyhaní, kóme a úmrtí u pacientov užívajúcich pregabalín a opiáty a/alebo iné lieky utlmujúce centrálny nervový systém (CNS). Ukazuje sa, že pregabalín má aditívny efekt pri poškodení kognitívnej a hrubej motorickej funkcie spôsobenej oxykodónom.

#### *Interakcie a staršie osoby*

Žiadne špecifické štúdie farmakodynamických interakcií sa nevykonali u starších dobrovoľníkov. Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

### **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

#### Ženy v reprodukčnom veku/Antikonцепcia u mužov a žien

Keďže potenciálne riziko pre ľudí nie je známe, ženy vo fertilnom veku musia používať účinnú antikoncepciu.

#### Gravidita

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o použití pregabalínu u gravidných žien.

Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Nie je známe potenciálne riziko pre ľudí.

Pregabalin Reddy sa má užívať počas gravidity iba v nevyhnutných prípadoch (ak prínos pre matku jednoznačne preváži potenciálne riziko pre plod).

#### Dojčenie

Pregabalin sa vylučuje do ľudského mlieka (pozri časť 5.2). Účinok pregabalínu na novorodencov/dojčatá nie je známy. Rozhodnutie, či ukončiť dojčenie alebo ukončiť liečbu pregabalínom, sa má urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu.

#### Fertilita

Nie sú k dispozícii klinické údaje o účinkoch pregabalínu na ženskú fertilitu.

V klinickom skúšaní hodnotiacom účinok pregabalínu na pohyblivosť spermií boli zdraví muži vystavení pregabalínu v dávke 600 mg/deň. Po 3 mesiacoch liečby sa nezistili žiadne účinky na pohyblivosť spermií.

Štúdiá fertility na samičkách potkanov preukázala nežiaduce účinky na reprodukciu. Štúdie fertility na samčekom potkanov preukázali nežiaduce účinky na reprodukciu a vývin. Klinický význam týchto zistení nie je známy (pozri časť 5.3).

### **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Pregabalin Reddy môže mať malý alebo mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pregabalin Reddy môže vyvolať závrat a ospalosť, a preto môže ovplyvniť schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje. Pacientom treba poradiť, aby nevedli vozidlá, neobsluhovali zložité stroje alebo sa nezapájali do iných potenciálne nebezpečných činností, pokiaľ nie je isté, či tento liek neovplyvňuje ich schopnosť vykonávať uvedené činnosti.

### **4.8 Nežiaduce účinky**

Klinický program s pregabalínom zahrňoval viac ako 8 900 pacientov užívajúcich pregabalin, z ktorých viac ako 5 600 bolo zaradených v dvojito zaslepených placebo kontrolovaných štúdiách. Najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami boli závrat a somnolencia. Nežiaduce reakcie boli zvyčajne ľahkej až strednej intenzity. Vo všetkých kontrolovaných štúdiách boli nežiaduce reakcie príčinou prerušenia liečby u 12 % pacientov užívajúcich pregabalin a u 5 % pacientov užívajúcich placebo. Najčastejšími nežiaducimi reakciami vedúcimi k prerušeniu liečby v skupinách s pregabalínom boli závrat a somnolencia.

V tabuľke 2 nižšie sú všetky nežiaduce reakcie, ktoré sa vyskytli častejšie než pri placebe a viac než u jedného pacienta, zoradené podľa triedy a frekvencie (veľmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); menej časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ); zriedkavé ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ); veľmi zriedkavé

(< 1/10 000), neznáme (nedá sa odhadnúť z dostupných údajov)).

V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Uvedené nežiaduce reakcie môžu tiež súvisieť so základným ochorením a/alebo sprievodnou liečbou.

Pri liečbe centrálnej neuropatickej bolesti v dôsledku poškodenia miechy sa zaznamenal zvýšený výskyt nežiaducich reakcií všeobecne, CNS nežiaducich reakcií a zvlášť somnolencie (pozri časť 4.4).

Ďalšie reakcie hlásené na základe skúseností po uvedení lieku na trh sú zaradené v zozname nižšie kurzívou.

#### Tabuľka 2 Nežiaduce liekové reakcie pregabalínu

Trieda orgánových systémov	Nežiaduce reakcie lieku
<b>Infekcie a nákazy</b>	
Časté	nazofaryngitída
<b>Poruchy krvi a lymfatického systému</b>	
Menej časté	neutropénia
<b>Poruchy imunitného systému</b>	
Menej časté	<i>hypersenzitivita</i>
Zriedkavé	<i>angioedém, alergická reakcia</i>
<b>Poruchy metabolizmu a výživy</b>	
Časté	zvýšená chuť do jedla
Menej časté	anorexia, hypoglykémia
<b>Psychické poruchy</b>	
Časté	euforická nálada, zmätenosť, iritabilita, dezorientácia, insomnie, pokles libida
Menej časté	halucinácie, panický atak, nepokoj, agitovanosť, depresia, depresívna nálada, povznášajúca nálada, <i>agresivita</i> , kolísanie nálady, depersonalizácia, ťažkosti s vyhľadávaním slov, abnormálne sny, vzostup libida, anorgazmia, apatia
Zriedkavé	strata zábran
<b>Poruchy nervového systému</b>	
Veľmi časté	závrat, somnolencia, bolesť hlavy
Časté	ataxia, porucha koordinácie, tremor, dyzartria, amnézia, poruchy pamäti, porucha koncentrácie, parestézia, hypestézia, sedácia, porucha rovnováhy, letargia
Menej časté	synkopa, stupor, myoklonus, <i>strata vedomia</i> , psychomotorická hyperaktivita, dyskinéza, posturálne závraty, intenzívny tremor, nystagmus, kognitívne poruchy, <i>mentálne poškodenie</i> , porucha reči, hyporeflexia, hyperestézia, pocit pálenia, strata schopnosti vnímať chuť, <i>malátnosť</i>
Zriedkavé	<i>kŕče</i> , parosmia, hypokinéza, dysgrafia, parkinsonizmus
<b>Poruchy oka</b>	
Časté	zahmlené videnie, diplopia
Menej časté	strata periférneho videnia, poruchy videnia, opuch očí, defekty v zornom poli, zníženie zrakovej ostrosti, bolesti oka, astenopia, fotopsia, suché oči, zvýšená lakrimácia, podráždenie očí
Zriedkavé	<i>strata zraku, keratitída</i> , oscilopsia, porušené hĺbkové videnie, mydriáza, strabizmus, porušená zraková ostrosť
<b>Poruchy ucha a labyrintu</b>	
Časté	vertigo
Menej časté	hyperakúzia
<b>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</b>	
Menej časté	tachykardia, AV blokáda 1. stupňa, sínusová bradykardia, <i>kongestívne srdcové zlyhávanie</i>



Zriedkavé	<i>predĺženie QT</i> , sínusová tachykardia, sínusová arytmia
<b>Poruchy ciev</b>	
Menej časté	hypotenzia, hypertenzia, návaly horúčavy, sčervenenie, periférny pocit chladu
<b>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</b>	
Menej časté	dyspnoe, epistaxa, kašeľ, upchatie nosa, rinitída, chrápanie, suchý nos
Zriedkavé	<i>plúcny edém</i> , zovretie hrdlo
Neznáme	respiračná depresia
<b>Poruchy gastrointestinálneho traktu</b>	
Časté	vracanie, <i>nausea</i> , obstipácia, <i>hnačka</i> , flatulencia, abdominálna distenzia, sucho v ústach
Menej časté	gastroezofágová refluxová choroba, zvýšená salivácia, znížená citlivosť v ústach
Zriedkavé	ascites, pankreatitída, <i>opuchnutý jazyk</i> , dysfágia
<b>Poruchy pečene a žľových ciest</b>	
Menej časté	zvýšené hladiny pečeňových enzýmov*
Zriedkavé	žltáčka
Veľmi zriedkavé	zlyhanie pečene, hepatitída
<b>Poruchy kože a podkožného tkaniva</b>	
Menej časté	papulózný exantém, žihľavka, hyperhidróza, <i>pruritus</i>
Zriedkavé	<i>Stevensov-Johnsonov syndróm</i> , studený pot, <i>toxická epidermálna nekrolýza</i>
<b>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</b>	
Časté	svalové kŕče, artralgia, bolesti chrbta, bolesti v končatinách, cervikálny spazmus
Menej časté	opuch kĺbov, myalgia, svalové zášklby, bolesť šije, svalová stuhnutosť
Zriedkavé	rabdomyolýza
<b>Poruchy obličiek a močových ciest</b>	
Menej časté	močová inkontinencia, dyzúria
Zriedkavé	renálne zlyhanie, oligúria, <i>retencia moču</i>
<b>Poruchy reprodukčného systému a prsníkov</b>	
Časté	erektilná dysfunkcia
Menej časté	sexuálna dysfunkcia, oneskorená ejakulácia, dysmenorea, bolesť prsníkov
Zriedkavé	amenorea, výtok z prsníkov, zväčšenie prsníkov, <i>gynekomastia</i>
<b>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</b>	
Časté	periférny edém, edém, abnormálna chôdza, padanie, pocit opitosti, abnormálny pocit, únava
Menej časté	generalizovaný edém, <i>edém tváre</i> , pocit napätia na hrudníku, bolesť, pyrexia, smäd, triaška, asténia
<b>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</b>	
Časté	zvýšená hmotnosť
Menej časté	zvýšená kreatínfosfokináza v krvi, zvýšená glukóza v krvi, znížený počet trombocytov, zvýšený kreatinín v krvi, znížený draslík v krvi, znížená hmotnosť
Zriedkavé	znížený počet leukocytov v krvi

\*Zvýšená hladina alanínaminotransferázy (ALT) a zvýšená hladina aspartátaminotransferázy (AST).

Po ukončení krátkodobej a dlhodobej liečby pregabalínom sa u niektorých pacientov pozorovali príznaky z vysadenia. Uvádzajú sa nasledujúce reakcie: insomnia, bolesť hlavy, nauzea, úzkosť, hnačka, chrípkový syndróm, kŕče, nervozita, depresia, bolesť, hyperhidróza a závrat, naznačujúce fyzickú závislosť. Pacient má byť o tejto skutočnosti informovaný na začiatku liečby.

Čo sa týka ukončenia dlhodobej liečby pregabalínom, údaje naznačujú, že výskyt a závažnosť

príznakov z vysadenia môžu byť závislé od dávky.

#### Pediatrická populácia

Bezpečnostný profil pregabalínu pozorovaný v piatich pediatrických štúdiách s pacientmi s parciálnymi záchvatmi s alebo bez sekundárnej generalizácie (12-týždňová štúdia účinnosti a bezpečnosti u pacientov vo veku 4 až 16 rokov, n = 295; 14-dňová štúdia účinnosti a bezpečnosti u pacientov vo veku od 1 mesiaca do menej ako 4 rokov, n = 175; štúdie farmakokinetiky a znášateľnosti, n = 65; a dve 1-ročné otvorené navzájom štúdie bezpečnosti, n = 54 a n = 431) bol podobný bezpečnostnému profilu, ktorý sa pozoroval v štúdiách u dospelých pacientov s epilepsiou. Najčastejšie nežiaduce udalosti pozorované v 12-týždňovej štúdii s liečbou pregabalínom boli ospalosť, pyrexia, infekcia horných dýchacích ciest, zvýšená chuť do jedla, zvýšená telesná hmotnosť a nazofaryngitída. Najčastejšie nežiaduce udalosti pozorované v 14-dňovej štúdii s liečbou pregabalínom boli ospalosť, infekcia horných dýchacích ciest a pyrexia (pozri časti 4.2, 5.1 a 5.2).

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#).

### 4.9 Predávkovanie

Po uvedení lieku na trh najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie pozorované po predávkovaní pregabalínom zahŕňali ospalosť, stavy zmätenosti, agitovanosť a nepokoj. Boli hlásené aj záchvaty.

V zriedkavých prípadoch bola hlásená kóma.

Liečba predávkovania pregabalínom musí zahŕňať štandardné podporné opatrenia a môže zahŕňať podľa potreby aj hemodialýzu (pozri časť 4.2; tabuľka 1).

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antiepileptiká, iné antiepileptiká, ATC kód: N03AX16

Liečivo pregabalín je analógom gamaaminomaslovej kyseliny [(S)-3-(aminometyl)-5-metylhexánová kyselina].

#### Mechanizmus účinku

Pregabalín sa viaže na auxiliárne podjednotky ( $\alpha_2$ - $\delta$  proteíny) napätovo ovládaných kalciových kanálov v centrálnom nervovom systéme.

#### Klinická účinnosť a bezpečnosť

##### *Neuropatická bolesť*

Účinnosť bola dokázaná v klinických skúšaníach u diabetickej neuropatie, postherpetickej neuralgie a poškodenia miechy. Účinnosť sa neštudovala na ostatných modeloch neuropatickej bolesti.

Pregabalín sa študoval v 10 kontrolovaných klinických skúšaníach v trvaní až do 13 týždňov s dávkovaním dvakrát denne (BID) a až do 8 týždňov s dávkovaním trikrát denne (TID). Celkové profily bezpečnosti a účinnosti pri BID a TID dávkovacích režimoch boli podobné.

V klinických skúšaníach v trvaní až do 12 týždňov sa u periférnej ako aj centrálnej neuropatickej bolesti pozorovalo zníženie bolesti v 1. týždni a pretrvávalo počas celého obdobia liečby.

V kontrolovaných klinických skúšaníach u periférnej neuropatickej bolesti 35 % pregabalínom

liečených pacientov a 18 % pacientov užívajúcich placebo dosiahlo 50 % zlepšenie v skóre bolesti. V prípade pacientov, u ktorých sa neprejavila ospalosť, sa takéto zlepšenie pozorovalo u 33 % pacientov liečených pregabalínom a u 18 % pacientov užívajúcich placebo. V prípade pacientov, u ktorých sa prejavila ospalosť, bola miera odpovede na liečbu pregabalínom 48 % a na placebo 16 %.

V kontrolovaných klinických skúšaníach u centrálnej neuropatickej bolesti 22 % pacientov liečených pregabalínom a 7 % pacientov užívajúcich placebo dosiahlo 50 % zlepšenie v skóre bolesti.

### *Epilepsia*

#### Prídavná liečba

Pregabalín sa študoval v 3 kontrolovaných klinických skúšaníach v trvaní 12 týždňov s dávkovaním BID alebo TID. Celkové profily bezpečnosti a účinnosti pri BID a TID dávkovacích režimoch boli podobné.

Zníženie frekvencie záchvatov sa pozorovalo v 1. týždni.

#### Pediatrická populácia

Účinnosť a bezpečnosť pregabalínu ako prídavnej liečby pri epilepsii u pediatrických pacientov mladších ako 12 rokov a dospelých nebola stanovená. Nežiaduce udalosti pozorované vo farmakokinetickej štúdii a štúdii znášanlivosti, do ktorých boli zaradení pacienti vo veku od 3 mesiacov do 16 rokov (n = 65) s výskytom parciálnych záchvatov, boli podobné tým, ktoré sa pozorovali u dospelých. Výsledky z 12-týždňovej, placebom kontrolovanej štúdie s 295 pediatrickými pacientmi vo veku 4 až 16 rokov a 14-dňovej placebom kontrolovanej štúdie so 175 pediatrickými pacientmi vo veku od 1 mesiaca do menej ako 4 rokov, zameranými na zhodnotenie účinnosti a bezpečnosti pregabalínu ako podpornej terapie pri liečbe parciálnych záchvatov a z dvoch 1-ročných otvorených štúdií bezpečnosti u 54 resp. 431 pediatrických pacientov vo veku od 3 mesiacov do 16 rokov s epilepsiou naznačujú, že nežiaduce udalosti pyrexie a infekcií horných dýchacích ciest sa pozorovali častejšie ako v štúdiách u dospelých pacientov s epilepsiou (pozri časti 4.2, 4.8 a 5.2).

V 12-týždňovej placebom kontrolovanej štúdii bol pediatrickým pacientom (vo veku 4 až 16 rokov) podaný pregabalín v dávke 2,5 mg/kg/deň (maximálne 150 mg/deň), pregabalín v dávke 10 mg/kg/deň (maximálne 600 mg/deň) alebo placebo. Percentuálny podiel jedincov, u ktorých nastalo najmenej 50 % zníženie výskytu parciálnych záchvatov v porovnaní so začiatkom bol 40,6 % jedincov liečených pregabalínom v dávke 10 mg/kg/deň (p = 0,0068 oproti placebo), 29,1 % jedincov liečených pregabalínom v dávke 2,5 mg/kg/deň (p = 0,2600 oproti placebo) a 22,6 % jedincov, ktorí dostávali placebo.

V 14-dňovej placebom kontrolovanej štúdii bol pediatrickým pacientom (vo veku od 1 mesiaca do menej ako 4 rokov) podaný pregabalín v dávke 7 mg/kg/deň, pregabalín v dávke 14 mg/kg/deň alebo placebo. Medián frekvencie záchvatov počas 24 hodín vo východiskovom stave a pri poslednej návšteve bol 4,7 a 3,8 pre pregabalín v dávke 7 mg/kg/deň, 5,4 a 1,4 pre pregabalín v dávke 14 mg/kg/deň a 2,9 a 2,3 pre placebo. Pregabalín v dávke 14 mg/kg/deň signifikantne znížil log-transformovanú frekvenciu výskytu parciálneho záchvatu oproti placebo (p = 0,0223); pregabalín v dávke 7 mg/kg/deň nevykazoval zlepšenie v porovnaní s placebom.

V 12-týždňovej placebom kontrolovanej štúdii u jedincov s primárnymi generalizovanými tonicko-klonickými (Primary Generalized Tonic-Clonic, PGTC) záchvatmi sa 219 jedincov (vo veku 5 až 65 rokov, z ktorých 66 bolo vo veku 5 až 16 rokov) zaradilo do skupiny s pregabalínom 5 mg/kg/deň (maximálne 300 mg/deň), 10 mg/kg/deň (maximálne 600 mg/deň) alebo s placebom ako prídavnou liečbou. Percento jedincov s aspoň 50 % znížením miery PGTC záchvatov bolo 41,3 % pri pregabalíne 5 mg/kg/deň, 38,9 % pri pregabalíne 10 mg/kg/deň a 41,7 % pri placebe.

### Monoterapia (novodiagnostikovaní pacienti)

Pregabalín sa študoval v 1 kontrolovanom klinickom skúšaní v trvaní 56 týždňov s dávkovaním BID. Pregabalín nebol horší oproti lamotrigínu, čo sa týka dosiahnutia 6-mesačného obdobia bez záchvatov na konci sledovania. Pregabalín a lamotrigín boli podobne bezpečné a dobre tolerované.

### Generalizovaná úzkostná porucha

Pregabalín sa študoval v 6 kontrolovaných klinických skúšaniach v trvaní 4 – 6 týždňov, v štúdiu so staršími osobami v trvaní 8 týždňov a v dlhodobej štúdiu zameranej na prevenciu relapsu s dvojito zaslepenou fázou zameranou na prevenciu relapsu v trvaní 6 mesiacov.

Ústup príznakov GAD vyjadrených Hamiltonovou škálou úzkosti (Hamilton Anxiety Rating Scale, HAM-A) sa pozoroval v 1. týždni.

V kontrolovaných klinických skúšaniach (v trvaní 4 – 8 týždňov) 52 % pacientov liečených pregabalínom a 38 % pacientov v skupine s placebom malo aspoň 50 % zlepšenie celkového HAM-A skóre od začiatku až po koniec sledovania.

V kontrolovaných klinických skúšaniach hlásila väčšia časť pacientov liečených pregabalínom ako pacientov liečených placebom rozmazané videnie, ktoré vo väčšine prípadov ustúpilo pri pokračovaní v dávkovaní. Oftalmologické vyšetrenie (vrátane vyšetrenia zrakovej ostrosti, formálneho vyšetrenia zorného poľa a vyšetrenia očného pozadia pri rozšírených zreniciach) sa vykonalo u viac ako 3 600 pacientov v rámci kontrolovaných klinických skúšaní. U týchto pacientov bola zraková ostrosť znížená u 6,5 % pacientov liečených pregabalínom a 4,8 % pacientov liečených placebom. Zmeny zrakového poľa sa zistili u 12,4 % pacientov liečených pregabalínom a 11,7 % pacientov liečených placebom. Zmeny na očnom pozadí sa pozorovali u 1,7 % pacientov liečených pregabalínom a 2,1 % pacientov liečených placebom.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Farmakokinetika pregabalínu v rovnovážnom stave je podobná u zdravých dobrovoľníkov, pacientov s epilepsiou užívajúcich antiepileptiká a pacientov s chronickou bolesťou.

### Absorpcia

Pregabalín sa pri podaní nalačno rýchlo vstrebáva, maximálne plazmatické koncentrácie sa dosiahnu do 1 hodiny po podaní jednorazovej aj viacnásobnej dávky. Biologická dostupnosť pregabalínu po perorálnom podaní sa odhaduje na  $\geq 90\%$  a je nezávislá na dávke. Po opakovanom podaní sa rovnovážny stav dosiahne počas 24 až 48 hodín. Rýchlosť absorpcie pregabalínu sa zníži, keď sa podáva s jedlom, čo sa prejaví poklesom  $C_{max}$  približne o 25 – 30 % a predĺžením  $t_{max}$  na približne 2,5 hodiny. Avšak podávanie pregabalínu s jedlom nemá klinicky významný účinok na mieru absorpcie pregabalínu.

### Distribúcia

V predklinických štúdiách sa potvrdil prienik pregabalínu cez hematoencefalickú bariéru u myší, potkanov a opíc. Bolo dokázané, že pregabalín prechádza cez placentu u potkanov a nachádza sa v mlieku laktujúcich potkanov. U človeka je zdanlivý distribučný objem pregabalínu po perorálnom podaní približne 0,56 l/kg. Pregabalín sa neviaže na plazmatické proteíny.

### Biotransformácia

Pregabalín u človeka podlieha zanedbateľnému metabolizmu. Po podaní dávky rádionuklidom značeného pregabalínu približne 98 % rádioaktivity stanovenej v moči predstavoval nezmenený pregabalín. N-metylovaný derivát pregabalínu, hlavný metabolit pregabalínu v moči, predstavoval 0,9 %. V predklinických štúdiách sa nezistila racemizácia S-enantioméru pregabalínu na R-enantiomér.

### Eliminácia

Pregabalín sa eliminuje zo systémovej cirkulácie primárne renálnou exkréciou v nezmenenej forme.

Priemerný eliminačný polčas je 6,3 hodiny. Plazmatický klírens a renálny klírens pregabalínu sú priamo úmerné klírensu kreatinínu (pozri časť 5.2 Porucha funkcie obličiek). Je potrebné upraviť dávku u pacientov so zníženými renálnymi funkciami alebo u hemodialyzovaných pacientov (pozri časť 4.2 Tabuľka 1).

#### Linearita/nelinearita

Farmakokinetika pregabalínu je lineárna v odporúčanom rozsahu denných dávok. Interindividuálna farmakokinetická variabilita pregabalínu je nízka (< 20 %). Farmakokinetiku pri opakovaných dávkach možno predpovedať z údajov pri jednej dávke. Preto nie je potrebné bežné monitorovanie plazmatických koncentrácií pregabalínu.

#### Pohlavie

Klinické skúšania potvrdili, že pohlavie nemá klinicky významný vplyv na plazmatické koncentrácie pregabalínu.

#### Porucha funkcie obličiek

Klírens pregabalínu je priamo úmerný klírensu kreatinínu. Okrem toho sa pregabalín účinne odstraňuje z plazmy hemodialýzou (po 4-hodinovej hemodialýze klesnú plazmatické koncentrácie pregabalínu asi o 50 %). Vzhľadom na to, že eliminácia obličkami je hlavným spôsobom eliminácie, je potrebné zníženie dávky u pacientov s poruchou funkcie obličiek a doplnková dávka po hemodialýze (pozri časť 4.2 Tabuľka 1).

#### Porucha funkcie pečene

Neboli vykonané žiadne špecifické farmakokinetické štúdie u pacientov s poškodenými pečevnými funkciami. Keďže pregabalín nepodlieha významnému metabolizmu a vylučuje sa predovšetkým v nezmenenej forme močom, neočakáva sa, že by poškodenie pečevných funkcií významne menilo plazmatické koncentrácie pregabalínu.

#### Pediatrická populácia

Farmakokinetika pregabalínu bola vyhodnocovaná u pediatrických pacientov s epilepsiou (vekové skupiny: 1 až 23 mesiacov, 2 až 6 rokov, 7 až 11 rokov a 12 až 16 rokov) pri hladinách dávky 2,5; 5; 10 a 15 mg/kg/deň vo farmakokinetickej štúdii a štúdii znášanlivosti.

Po perorálnom podaní pregabalínu u pediatrických pacientov nalačno, bol čas do dosiahnutia maximálnej plazmatickej koncentrácie vo všeobecnosti podobný v rámci všetkých vekových skupín a dosiahol sa 0,5 hodiny až 2 hodiny po podaní dávky.

Parametre  $C_{max}$  a AUC pregabalínu sa zvyšovali priamo úmerne so zvyšujúcou sa dávkou v rámci každej vekovej skupiny. AUC bola nižšia o 30 % u pediatrických pacientov s telesnou hmotnosťou menej ako 30 kg z dôvodu klírensu upraveného na základe telesnej hmotnosti zvýšeného o 43 % u týchto pacientov v porovnaní s pacientmi s telesnou hmotnosťou  $\geq 30$  kg.

Terminálny polčas pregabalínu sa pohyboval v priemere od 3 do 4 hodín u pediatrických pacientov vo veku do 6 rokov a od 4 do 6 hodín u tých, ktorí boli vo veku 7 rokov a starší.

Analýza populačnej farmakokinetiky preukázala, že klírens kreatinínu bol významným vedľajším parametrom klírensu pregabalínu po perorálnom podaní, telesná hmotnosť bola významným vedľajším parametrom zdanlivého distribučného objemu pregabalínu po perorálnom podaní a tieto vzťahy boli podobné u pediatrických a dospelých pacientov.

Farmakokinetika pregabalínu u pacientov mladších ako 3 mesiace nebola skúmaná (pozri časti 4.2, 4.8 a 5.1).

#### Staršie osoby

Klírens pregabalínu má tendenciu klesať so stúpajúcim vekom. Tento pokles klírensu pregabalínu je v súlade s poklesom klírensu kreatinínu, ktorý je podmienený stúpajúcim vekom. Zníženie dávky

pregabalínu sa môže vyžadovať u pacientov pri vekom podmienenej poruche renálnych funkcií (pozri časť 4.2 Tabuľka 1).

#### Dojčiace matky

Farmakokinetika 150 mg pregabalínu podávaných každých 12 hodín (300 mg denná dávka) bola vyhodnocovaná u 10 žien počas laktácie, ktoré boli aspoň 12 týždňov po pôrode. Laktácia mala malý až žiadny vplyv na farmakokinetiku pregabalínu. Pregabalín sa vylučoval do materského mlieka s priemernými koncentráciami v ustálenom stave približne 76 % z plazmatických koncentrácií u matiek. Odhadovaná dávka u dojčaťa z materského mlieka (za predpokladu priemernej konzumácie mlieka 150 ml/kg/deň) žien užívajúcich 300 mg/deň by bola 0,31 mg/kg/deň alebo 0,62 mg/kg/deň u žien užívajúcich maximálnu dávku 600 mg/deň. Tieto odhadované dávky predstavujú približne 7 % celkovej dennej dávky u matky v mg/kg.

### **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

V obvyklých farmakologických štúdiách bezpečnosti u zvierat bol pregabalín dobre tolerovaný v klinicky relevantných dávkach. V štúdiách toxicity po opakovanom podávaní u potkanov a opíc sa pozorovali účinky na CNS vrátane hypoaktivity, hyperaktivity a ataxie. Zvýšená incidencia atrofie retiny, bežne pozorovaná u starnúcich potkaních albínov, sa zistila po dlhodobej expozícii pregabalínu v dávkach  $\geq$  5-násobku priemernej dávky u človeka pri maximálnej odporúčanej klinickej dávke.

Pregabalín nebol teratogénny u myši, potkanov ani u králikov. Fetálna toxicita u potkanov a králikov sa vyskytla iba pri dávkach dostatočne prevyšujúcich dávku pre človeka.

V prenatalných/postnatalných štúdiách toxicity pregabalín vyvolával vývojovú toxicitu u potomkov potkanov v dávkach  $>$  2-krát vyšších, než je odporúčaná maximálna dávka pre človeka.

Nežiaduce účinky na fertilitu u samčiek a samičiek potkanov sa pozorovali iba pri expozíciách dostatočne vyšších, než je terapeutická expozícia. Nežiaduce účinky na samčie reprodukčné orgány a parametre spermií boli reverzibilné a vyskytli sa iba pri expozíciách dostatočne vyšších, než je terapeutická expozícia, alebo boli spojené so spontánnymi degeneratívnymi procesmi na samčích reprodukčných orgánoch u potkana. Preto sa týmto účinkom pripisuje malý alebo žiadny klinický význam.

Na základe výsledkov mnohých *in vitro* a *in vivo* skúšok možno prehlásiť, že pregabalín nie je genotoxický.

Dvojočné štúdie karcinogenicity s pregabalínom boli vykonané na potkanoch a myšiach. Nepozorovali sa žiadne nádory u potkanov v dávkach až do 24-násobku priemernej dávky u človeka pri maximálnej odporúčanej klinickej dávke 600 mg/deň. U myši sa nezistil zvýšený výskyt nádorov v dávkach podobných priemernej dávke u človeka, ale zvýšený výskyt hemangiosarkómov sa pozoroval pri vyšších dávkach. Negenotoxický mechanizmus tvorby pregabalínom indukovaných nádorov u myši zahŕňa zmeny krvných doštičiek a súvisiacu proliferáciu endoteliálnych buniek. Tieto zmeny krvných doštičiek neboli prítomné u potkanov alebo u ľudí na základe krátkodobých a limitovaných dlhodobých klinických údajov. Neexistuje dôkaz, ktorý by naznačoval súvisiace riziko u ľudí.

U mladých potkanov sa druhy toxicity kvantitatívne nelíšili od tých, ktoré sa pozorovali u dospelých potkanov. Avšak mladé potkany sú oveľa senzitívnejšie. Pri terapeutických dávkach sa dokázali klinické prejavy hyperaktivity CNS a bruxizmus a niektoré zmeny v raste (prechodné potlačenie prírastku telesnej hmotnosti). Účinky na pohlavný cyklus sa pozorovali pri 5-násobku terapeutической dávky u človeka. Znížená odpoveď na akustický podnet sa pozorovala u mladých potkanov 1 - 2 týždne po expozícii pri  $>$  2-násobku terapeutической dávky u človeka. Deväť týždňov po expozícii sa už tento účinok viac nepozoroval.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

#### Obsah kapsuly

monohydrát laktózy  
kukuričný škrob  
mastenec

#### Obal kapsuly

oxid titaničitý (E171)  
želatína  
laurylsíran sodný

*Len pre 75 mg, 100 mg, 200 mg, 225 mg, 300 mg*  
červený oxid železitý (E 172)

#### Potlač

šlak  
čierny oxid železitý (E172)  
hydroxid draselný

### **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

3 roky

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Priehľadný PVC/PVdC-Al blister obsahujúci 14, 20, 21, 28, 42, 50, 56, 60, 70, 84, 90, 91, 98 alebo 100 kapsúl.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom**

Žiadne zvláštne požiadavky na likvidáciu.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

Reddy Holding GmbH  
Kobelweg 95  
86156 Augsburg  
Nemecko

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

Pregabalin Reddy 25 mg tvrdé kapsuly: 21/0199/22-S

Pregabalin Reddy 50 mg tvrdé kapsuly: 21/0200/22-S

Pregabalin Reddy 75 mg tvrdé kapsuly: 21/0201/22-S

Pregabalin Reddy 100 mg tvrdé kapsuly: 21/0202/22-S

Pregabalin Reddy 150 mg tvrdé kapsuly: 21/0203/22-S

Pregabalin Reddy 200 mg tvrdé kapsuly: 21/0204/22-S

Pregabalin Reddy 225 mg tvrdé kapsuly: 21/0205/22-S

Pregabalin Reddy 300 mg tvrdé kapsuly: 21/0206/22-S

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 13. augusta 2022

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

09/2022