

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Siranalen 75 mg tvrdé kapsuly
Siranalen 150 mg tvrdé kapsuly
Siranalen 300 mg tvrdé kapsuly

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna tvrdá kapsula obsahuje 75 mg, 150 mg alebo 300 mg pregabalínu.

Pomocná látka so známym účinkom: monohydrát laktózy.

Jedna tvrdá 75 mg kapsula obsahuje 8,25 mg monohydrátu laktózy.

Jedna tvrdá 150 mg kapsula obsahuje 16,50 mg monohydrátu laktózy.

Jedna tvrdá 300 mg kapsula obsahuje 33 mg monohydrátu laktózy a 0,088 mg karmoizínu (E 122).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tvrdá kapsula

Siranalen 75 mg tvrdé kapsuly: modro-biele tvrdé želatínové kapsuly veľkosti „4“ (dĺžka približne 14,3 mm) naplnené takmer bielym práškom.

Siranalen 150 mg tvrdé kapsuly: biele tvrdé želatínové kapsuly veľkosti „2“ (dĺžka približne 18,0 mm) naplnené takmer bielym práškom.

Siranalen 300 mg tvrdé kapsuly: gaštanovo-biele tvrdé želatínové kapsuly veľkosti „0“ (dĺžka približne 21,4 mm) naplnené takmer bielym práškom.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Neuropatická bolesť

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

Epilepsia

Siranalen je indikovaný ako prídavná liečba u dospelých s parciálnymi záchvatmi so sekundárnou generalizáciou alebo bez nej.

Generalizovaná úzkostná porucha

Siranalen je indikovaný na liečbu generalizovanej úzkostnej poruchy (Generalised Anxiety Disorder, GAD) u dospelých.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Rozsah dávkovania je 150 – 600 mg denne, rozdelených do dvoch alebo troch dávok.

Neuropatická bolesť

Liečbu pregabalínom možno začať dávkou 150 mg denne rozdelenou do 2 alebo 3 dávok. V závislosti od individuálnej odpovede a znášanlivosti pacienta môže byť dávka po 3 – 7 dňoch zvýšená na 300 mg denne a v prípade potreby po ďalších 7 dňoch až na maximálnu dávku 600 mg denne.

Epilepsia

Liečbu pregabalínom možno začať dávkou 150 mg denne rozdelenou do 2 alebo 3 dávok. V závislosti od individuálnej odpovede a znášanlivosti pacienta môže byť dávka zvýšená po jednom týždni na 300 mg denne. Maximálnu dávku 600 mg denne možno dosiahnuť za ďalší týždeň.

Generalizovaná úzkostná porucha

Rozsah dávkovania je 150 – 600 mg denne, rozdelených do dvoch alebo troch dávok. Potrebu liečby je potrebné pravidelne prehodnocovať.

Liečbu pregabalínom možno začať dávkou 150 mg denne. V závislosti od individuálnej odpovede a znášanlivosti pacienta môže byť dávka zvýšená po jednom týždni na 300 mg denne. Po ďalšom týždni možno dávku zvýšiť až 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 vysadzovať liek 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 vylučuje v nezmenenej forme renálnou exkréciou. Keďže klírens pregabalínu je priamo úmerný klírensu kreatinínu (pozri časť 5.2), zníženie dávok u pacientov s poruchou funkcie obličiek musí byť stanovené individuálne podľa klírensu kreatinínu (CLcr), ako je uvedené v tabuľke 1, s použitím nasledovného vzorca:

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

Pregabalín sa účinne odstraňuje z plazmy hemodialýzou (50 % lieku je odstránených počas 4 hodín). U pacientov podstupujúcich hemodialýzu je potrebné dennú dávku upraviť podľa renálnych funkcií. Okrem dennej dávky má byť ihneď po 4-hodinovej hemodialýze podaná dodatočná dávka pregabalínu (pozri tabuľku 1).

Tabuľka 1: Úprava dennej dávky pregabalínu podľa renálnych funkcií

Klírens kreatinínu (CLcr) (ml/min)	Celková denná dávka pregabalínu *		Dávkovací režim
	Začiatková dávka (mg/deň)	Maximálna dávka (mg/deň)	
≥ 60	150	600	2x alebo 3x denne
≥ 30 - < 60	75	300	2x alebo 3x denne
≥ 15 - < 30	25 - 50**	150	1x alebo 2x denne
< 15	25**	75	1x denne
Doplnkové dávkovanie po hemodialýze (mg)			
	25**	100	Jednorazová dávka+

* Celková denná dávka (mg/deň) sa má rozdeliť podľa dávkovacieho režimu podľa jednotlivých dávok (mg/dávka).

** Tieto dávky nemôžu byť uskutočnené s dostupnými silami lieku Siranalen. Na trhu sú k dispozícii iné lieky v silách nižších ako 75 mg.

+ Dodatočná dávka znamená jednu ďalšiu dávku.

Porucha funkcie pečene

U pacientov s poruchou pečene nie je potrebná žiadna úprava dávkovania (pozri časť 5.2).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť pregabalínu u detí mladších ako 12 rokov a u dospievajúcich (vo veku 12-17 rokov) neboli doteraz stanovené. V súčasnosti dostupné údaje sú opísané v častiach 4.8, 5.1 a 5.2, ale na ich základe nie je možné stanoviť odporúčania ohľadne dávkovania.

Starší pacienti

Starší pacienti môžu vyžadovať zníženie dávky pregabalínu vzhľadom na zníženú funkciu obličiek (pozri časť 5.2).

Spôsob podávania

Siranalen sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla.

Siranalen je určený iba na perorálne podávanie.

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

Pacienti s diabetes mellitus

Podľa súčasnej klinickej praxe, môže u niektorých diabetických pacientov s prírastkom hmotnosti počas liečby pregabalínom, vzniknúť potreba úpravy dávok liekov užívaných na zníženie glykémie.

Hypersenzitívne reakcie

Po uvedení lieku na trh boli zaznamenané hlásenia o reakciách z precitlivenosti, vrátane prípadov angioedému. Pregabalín je potrebné ihneď vysadiť, ak sa vyskytnú príznaky angioedému, ako je opuch tváre, v okolí úst alebo horných dýchacích ciest.

Závažné kožné nežiaduce reakcie (Severe cutaneous adverse reactions, SCAR)

V súvislosti s liečbou pregabalínom boli hlásené SCAR vrátane Stevensovho-Johnsonovho syndrómu (SJS) a toxickéj 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, pregabalín sa má okamžite vysadiť a je potrebné zvážiť alternatívnu liečbu (podľa potreby).

Závrat, somnolencia, strata vedomia, zmätenosť a porucha mentálnych funkcií

Liečba pregabalínom býva spojená so závratmi a somnolenciou, ktoré by mohli zvýšiť výskyt náhodného zranenia (pádu) u staršej populácie. Po uvedení lieku na trh boli tiež zaznamenané hlásenia o strate vedomia, zmätenosti a o poruchách mentálnych funkcií. Preto má byť pacientom odporúčané, aby boli opatrní, pokiaľ sa neoboznámia so všetkými možnými účinkami lieku.

Účinky na zrak

V kontrolovaných klinických štúdiách rozmazané videnie hlásila väčšia časť pacientov liečených pregabalínom ako pacientov užívajúcich placebo, z nich ale u väčšiny príznaky vymizli v ďalšom pokračovaní liečby. V klinických štúdiách, v ktorých prebiehalo aj oftalmologické sledovanie, bol výskyt zníženia zrakovej ostrosti a zmien zorného poľa väčší u pacientov liečených pregabalínom ako u pacientov dostávajúcich placebo; výskyt zmien na očnom pozadí bol väčší u pacientov dostávajúcich placebo (pozri časť 5.1).

Po uvedení lieku na trh boli tiež hlásené nežiaduce účinky v súvislosti so zrakom, vrátane straty zraku, rozmazaného videnia alebo iných zmien zrakovej ostrosti, z ktorých väčšina bola prechodná.

Prerušenie liečby pregabalínom môže viesť k vymiznutiu alebo zlepšeniu týchto zrakových príznakov.

Zlyhanie obličiek

Boli hlásené prípady zlyhania obličiek a v niektorých prípadoch sa prerušenie liečby pregabalínom prejavilo reverzibilitou tohto nežiaduceho účinku.

Vysadenie súčasne podávaných antiepileptík

Nie sú dostatočné údaje týkajúce sa postupu vysadenia súčasne podávaných antiepileptík a prípadného prechodu na monoterapiu pregabalínom, ako náhle sa po pridaní pregabalínu dosiahne kontrola záchvatu.

Kongestívne srdcové zlyhávanie

Po uvedení lieku na trh boli u niektorých pacientov užívajúcich pregabalín hlásené prípady kongestívneho srdcového zlyhávania. Tieto reakcie boli najčastejšie pozorované u starších pacientov so zhoršenou kardiovaskulárnou funkciou počas liečby pregabalínom v neuropatickej indikácii. Pregabalín sa má u týchto pacientov užívať s opatrnosťou. Ukončenie podávania pregabalínu môže viesť k odzneniu tejto reakcie.

Liečba centrálnej neuropatickej bolesti v dôsledku poranenia miechy

Počas liečby centrálnej neuropatickej bolesti v dôsledku poranenia miechy sa zaznamenal celkovo zvýšený výskyt nežiaducich účinkov, nežiaducich účinkov na centrálny nervový systém a zvlášť somnolencie. Môže sa to pripísať aditívnemu účinku súbežne podávaných liekov (napr. spazmolytík) potrebných pri liečbe týchto stavov. Túto skutočnosť je potrebné vziať do úvahy pri predpisovaní pregabalínu v týchto prípadoch.

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 mierne zvýšené riziko samovražedných myšlienok a správania. Mechanizmus tohto rizika nie je známy. Po uvedení lieku na trh sa pozorovali prípady samovražedných myšlienok a správania u pacientov

liečených pregabalínom (pozri časť 4.8). 7 Epidemiologická štúdia využívajúca dizajn samostatne kontrolovanej štúdie (porovnávajúca u jedinca obdobia liečby s obdobiami bez liečby) preukázala zvýšené riziko nového nástupu samovražedného správania a úmrtia v dôsledku samovraždy u pacientov liečených pregabalínom.

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

Znížená funkcia dolnej časti tráviaceho traktu

Pri súčasnom podávaní pregabalínu s liekmi, ktoré môžu spôsobovať zápchu (napr. opioidné analgetiká), boli po uvedení na trh hlásené prípady zníženej funkcie dolnej časti tráviaceho traktu (napr. intestinálna obštrukcia, paralytický ileus, zápcha). Pri súčasnom podávaní pregabalínu a opioidných analgetík je vhodné zvážiť opatrenia na predchádzanie zápchy (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 (≤ 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]).

Nesprávne použitie, zneužitie alebo závislosť

Pregabalín môže spôsobiť liekovú závislosť, ku ktorej môže dôjsť pri terapeutických dávkach. Boli hlásené prípady nadmerného užívania a zneužitia. Pacienti s anamnézou nadmerného užívania návykových látok môžu mať vyššie riziko zneužitia pregabalínu, nadmerného užívania a závislosti a u takýchto pacientov sa pregabalín musí používať opatrne. Pred predpísaním pregabalínu sa musí dôkladne vyhodnotiť riziko zneužitia, nadmerného užívania a závislosti u pacienta.

U pacientov liečených pregabalínom majú byť sledované príznaky zneužitia pregabalínu, nadmerného užívania alebo závislosti, ako sú rozvoj tolerancie, zvyšovanie dávky a správanie vedúce k užitiu lieku.

Príznaky z vysadenia lieku

Po ukončení krátkodobej a dlhodobej liečby pregabalínom boli pozorované príznaky z vysadenia. Boli hlásené nasledujúce nežiaduce účinky: insomnie, bolesť hlavy, nauzea, úzkosť, hnačka, chrípkový syndróm, nervozita, depresia, samovražedné myšlienky, bolesť, kŕče, hyperhidróza a závrat. Výskyt príznakov z vysadenia po ukončení liečby pregabalínom môže indikovať liekovú závislosť (pozri časť 4.8). Pacient má byť o tejto skutočnosti informovaný na začiatku liečby. Ak je potrebné liečbu pregabalínom ukončiť, odporúča sa postupné znižovanie dávky počas minimálne jedného týždňa nezávisle od indikácie (pozri časť 4.2).

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

Čo sa týka ukončenia dlhodobej liečby pregabalínom, údaje naznačujú, že výskyt a závažnosť príznakov z vysadenia môžu súvisieť s veľkosťou dávky.

Encefalopatia

Boli hlásené prípady encefalopatie, hlavne u pacientov s ďalšími ochoreniami, ktoré môžu encefalopatiu urýchliť.

Ženy v reprodukčnom veku/antikoncepcia

Užívanie lieku Siranalen počas prvého trimestra gravidity môže spôsobiť vážne vrodené chyby u nenarodeného dieťaťa. Pregabalín sa nesmie používať počas gravidity, pokiaľ prínos pre matku jasne

neprevyšuje možné riziká pre plod. Ženy v reprodukčnom veku musia počas liečby používať účinnú antikoncepciu (pozri časť 4.6).

Pomocné látky so známym účinkom

Síranalen obsahuje monohydrát laktózy. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou tento liek nesmú užívať.

Síranalen 300 mg obsahuje karmoizín (E122), ktorý môže spôsobiť alergické reakcie.

Síranalen obsahuje sodík. Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) na kapsulu, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Pretože pregabalín sa vylučuje prevažne v nezmenenej forme močom, podlieha u človeka zanedbateľnému metabolizmu (menej ako 2 % dávky sa zachytí v moči vo forme metabolitov), neinhibuje liekový metabolizmus in vitro a neviaže sa na plazmatické bielkoviny, je nepravdepodobné, že by viedol k farmakokinetickým interakciám alebo bol sám ich subjektom.

In vivo štúdie a populačná farmakokinetická analýza

Podobne, v in vivo štúdiách sa nepozorovali žiadne klinicky významné 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 nemajú klinicky významný účinok na klírens pregabalínu.

Perorálne kontraceptíva, noretisterón a/alebo etinylestradiol

Súbežné podávanie pregabalínu s perorálnymi kontraceptívami obsahujúcimi noretisterón a/alebo etinylestradiol 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). Pregabalín má pravdepodobne aditívny účinok na zhoršení kognitívnych a hrubých motorických funkcií spôsobených oxykodónom.

Interakcie a starší pacienti

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

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku/antikoncepcia

Ženy v reprodukčnom veku musia počas liečby používať účinnú antikoncepciu (pozri časť 4.4).

Gravidita

Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3).

Ukázalo sa, že pregabalín prechádza u potkanov placentou (pozri časť 5.2). Pregabalín môže prechádzať ľudskou placentou.

Vážne kongenitálne malformácie

Údaje zo škandinávskej observačnej štúdie u viac ako 2 700 gravidít vystavených pregabalínu v prvom trimestri ukázali vyššiu prevalenciu vážnych kongenitálnych malformácií v pediatickej populácii (živé alebo mŕtvo narodené deti) vystavenej pregabalínu, v porovnaní s nevystavenou populáciou (5,9 % oproti 4,1 %).

Riziko vážnych kongenitálnych malformácií v pediatickej populácii vystavenej pregabalínu v prvom trimestri bolo mierne vyššie ako u nevystavenej populácie (upravený pomer prevalence a 95 % interval spoľahlivosti: 1,14 (0,96 – 1,35)) a v porovnaní s populáciou vystavenou lamotrigínu (1,29 (1,01 – 1,65)) alebo duloxetínu (1,39 (1,07 – 1,82)).

Analýzy špecifických malformácií ukázali vyššie riziko malformácií nervového systému, očí, orofaciálnych rázštepov, malformácií močových ciest a genitálií, avšak počty boli nízke a odhady nepresné.

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

Dojčenie

Pregabalín sa vylučuje do ľudského materského 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 fertilitu žien.

V klinických štúdiách hodnotiacich účinok pregabalínu na pohyblivosť spermií boli zdraví muži vystavení pregabalínu v dávke 600 mg/deň. Po 3 mesiacoch liečby neboli pozorované účinky na pohyblivosť spermií.

Štúdia fertility na samiciach potkanov preukázala nežiaduce účinky na reprodukciu. Štúdie fertility na samcoch 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

Pregabalín môže mať malý alebo mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pregabalín môže vyvolať závraty a ospalosť, a preto môže ovplyvňovať schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje. Preto sa odporúča pacientom, aby nevedli motorové 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

Klinického programu s pregabalínom sa zúčastnilo viac ako 8 900 pacientov, ktorí užívali pregabalín, z ktorých viac ako 5 600 účastníkov bolo zaradených v dvojito zaslepených placebom kontrolovaných štúdiách. Najčastejšie hlásenými nežiaducimi účinkami boli závraty a somnolencia. Nežiaduce účinky boli zvyčajne miernej až stredne ťažkej intenzity. Vo všetkých kontrolovaných štúdiách prerušilo liečbu z dôvodu výskytu nežiaducich účinkov 12 % pacientov užívajúcich pregabalín a 5 % pacientov užívajúcich placebo. Najčastejšími nežiaducimi účinkami, ktoré viedli k prerušeniu liečby v liečebných skupinách s pregabalínom, boli závraty a somnolencia.

V tabuľke nižšie sú uvedené všetky nežiaduce účinky, ktorých incidencia bola vyššia ako pri placebe a viac ako u jedného pacienta. Uvedené sú podľa triedy a frekvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/100$); menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$), neznáme (z dostupných údajov nemožno odhadnúť). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Uvedené nežiaduce reakcie môžu tiež súvisieť so základným ochorením a/alebo súčasne užívanými liekmi.

Pri liečbe centrálnej neuropatickej bolesti v dôsledku poranenia miechy sa zaznamenala celkovo zvýšená incidencia nežiaducich účinkov, účinkov na centrálny nervový systém a zvlášť somnolencie (pozri časť 4.4).

Ďalšie nežiaduce účinky získané z postmarketingových hlásení sú uvedené nižšie kurzívou.

Trieda orgánových systémov	Nežiaduce účinky
Infekcie a nákazy	
Časté	Nazofaryngitída
Poruchy krvi a lymfatického systému	
Menej časté	Neutropénia
Poruchy imunitného systému	
Menej časté	<i>Hypersenzitivita</i>
Zriedkavé	<i>Angioedém, alergická reakcia</i>
Poruchy metabolizmu a výživy	
Časté	Zvýšená chuť do jedla
Menej časté	Anorexia, hypoglykémia
Psychické poruchy	
Časté	Euforická nálada, zmätenosť, podráždenosť, dezorientácia, insomnie, zníženie libida
Menej časté	Halucinácie, záchvat paniky, nepokoj, agitovanosť, depresia, depresívna nálada, povznášajúca nálada, <i>agresivita</i> , kolísanie nálady, depersonalizácia, ťažkosti s vyhľadávaním slov, abnormálne sny, zvýšenie libida, anorgazmia, apatia
Zriedkavé	Disinhibícia, samovražedné správanie, samovražedné myšlienky
Neznáme	<i>Lieková závislosť</i>
Poruchy nervového systému	
Veľmi časté	Závraty, somnolencia, bolesť hlavy
Časté	Ataxia, poruchy koordinácie, tremor, dyzartria, amnézia, zhoršenie pamäti, poruchy pozornosti, parestézia, hypoestézia, sedácia, porucha rovnováhy, letargia
Menej časté	Synkopa, stupor, myoklonus, <i>strata vedomia</i> , psychomotorická hyperaktivita, dyskinéza, posturálne závraty, intenzívny tremor, nystagmus, kognitívne poruchy, <i>porucha mentálnych funkcií</i> , porucha reči, hyporeflexia, hyperestézia, pocit pálenia, ageuzia, <i>malátnosť</i>
Zriedkavé	<i>Kŕče</i> , parosmia, hypokinéza, dysgrafia, parkinsonizmus
Poruchy oka	
Časté	Rozmazané videnie, diplopia
Menej časté	Strata periférneho videnia, poruchy zraku, opuch očí, defekty v zornom poli, zníženie zrakovej ostrosti, bolesti oka, astenopia, fotopsia, suché oči, zvýšená lakrimácia, podráždenie oka
Zriedkavé	<i>Strata zraku, keratitída</i> , oscilopsia, porucha vnímania hĺbky priestoru, mydriáza, strabizmus, zmeny v jasnosti obrazu
Poruchy ucha a labyrintu	
Časté	Vertigo
Menej časté	Hyperakúzia
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	
Menej časté	Tachykardia, atrioventrikulárna blokáda 1. stupňa, sínusová bradykardia, <i>kongestívne srdcové zlyhávanie</i>

Zriedkavé	<i>Predĺženie QT, sínusová tachykardia, sínusová arytmia</i>
Poruchy ciev	
Menej časté	Hypotenzia, hypertenzia, návaly horúčavy, sčervenenie, pocit studených končatín
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	
Menej časté	Dyspnoe, epistaxa, kašeľ, nosová kongescia, rinitída, chrápanie, sucho v nose
Zriedkavé	<i>Plúcny edém</i> , pocit zovretia v hrdle
Neznáme	Respiračná depresia
Poruchy gastrointestinálneho traktu	
Časté	Vracanie, <i>nauzea</i> , obštipácia, <i>hnačka</i> , flatulencia, abdominálna distenzia, sucho v ústach
Menej časté	Gastroezofageálna refluxová choroba, zvýšená salivácia, znížená citlivosť v ústach
Zriedkavé	Ascites, pankreatitída, <i>opuch jazyka</i> , dysfágia
Poruchy pečene a žlčových ciest	
Menej časté	Zvýšené hladiny pečeňových enzýmov*
Zriedkavé	Žltacka
Veľmi zriedkavé	Zlyhanie pečene, hepatitída
Poruchy kože a podkožného tkaniva	
Menej časté	Papulózny exantém, žihľavka, hyperhidróza, <i>pruritus</i>
Zriedkavé	Toxická epidermálna nekrolýza, <i>Stevensov-Johnsonov syndróm</i> , studený pot
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	
Časté	Svalové kŕče, artralgia, bolesti chrbta, bolesti v končatinách, cervikálny spazmus
Menej časté	Opuch kĺbov, myalgia, svalové zášklby, bolesť šije, svalová stuhnutosť
Zriedkavé	Rabdomyolýza
Poruchy obličiek a močových ciest	
Menej časté	Močová inkontinencia, dyzúria
Zriedkavé	Renálne zlyhanie, oligúria, <i>retencia moču</i>
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	
Časté	Erektálna dysfunkcia
Menej časté	Sexuálna dysfunkcia, oneskorená ejakulácia, dysmenorea, bolesť prsníkov
Zriedkavé	Amenorea, výtok z prsníkov, zväčšenie prsníkov, <i>gynekomastia</i>
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	
Časté	Periférny edém, edém, poruchy chôdze, pády, pocit opitosti, abnormálny pocit, únava, periférne edémy, opuchy
Menej časté	Generalizovaný edém, <i>edém tváre</i> , pocit napätia na hrudníku, bolesť, horúčka, smäd, zimnica, asténia
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	
Časté	Zvýšenie telesnej hmotnosti
Menej časté	Zvýšenie hladiny kreatínfosfokinázy v krvi, zvýšenie hladiny glukóza v krvi, znížený počet trombocytov, zvýšenie hladiny kreatinínu v krvi, pokles hladiny draslíku v krvi, zníženie telesnej hmotnosti
Zriedkavé	Znížený počet leukocytov v krvi,

* Zvýšenie hladiny alanínaminotransferázy (ALT), zvýšenie hladiny aspartátaminotransferázy (AST)

Po ukončení krátkodobej a dlhodobej liečby pregabalínom sa pozorovali príznaky z vysadenia. Boli hlásené nasledujúce príznaky: insomnia, bolesť hlavy, nauzea, úzkosť, hnačka, chrípkový syndróm, kŕče, nervozita, depresia, samovražedné myšlienky, bolesť, hyperhidróza a závrat. Tieto príznaky môžu

indikovať liekovú závislosť. Pacient má byť o tejto skutočnosti informovaný na začiatku liečby. Čo sa týka ukončenia dlhodobej liečby pregabalínom, údaje naznačujú, že výskyt a závažnosť abstinenčných príznakov môžu byť závislé od dávky (pozri časti 4.2 a 4.4).

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; štúdia farmakokinetiky a znášateľnosti, n = 65; a dve 1-ročné otvorené naväzujúce 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 boli najčastejšie hlásenými nežiaducimi účinkami pozorovanými po predávkovaní pregabalínom: ospalosť, stavy zmätenosti, agitovanosť a nepokoj. Boli tiež hlásené záchvaty.

V zriedkavých prípadoch boli hlásené prípady kómy.

Liečba predávkovania pregabalínom zahŕňa štandardné podporné opatrenia a môže zahŕňať aj hemodialýzu, ak je to nevyhnutné (pozri časť 4.2, Tabuľka 1).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Gabapentinoidy, ATC kód: N02BF02;

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

Mechanizmus účinku

Pregabalín sa viaže na auxiliárne podjednotky (α_2 - δ proteín) napätovo ovládaných vápnikových kanálov v centrálnom nervovom systéme.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Neuropatická bolesť

Účinnosť pregabalínu bola preukázaná v klinických skúšaní u pacientov s diabetickou neuropatiou, postherpetickou neuralgiou a u pacientov s poranením miechy. Účinnosť sa na ostatných modeloch neuropatickej bolesti neštudovala.

Pregabalín bol študovaný v 10 kontrolovaných klinických skúšaníach trvajúcich až 13 týždňov s dávkovaním dvakrát denne a trvajúcich až 8 týždňov s dávkovaním trikrát denne. Profily bezpečnosti a účinnosti pri oboch dávkovacích režimoch boli podobné.

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

V kontrolovaných klinických skúšaníach pri 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 somnolencia, sa takéto zlepšenie pozorovalo u 33 % pacientov liečených pregabalínom a u 18 % pacientov dostávajúcich placebo. V prípade pacientov, u ktorých sa prejavila ospalosť, bola miera odpovede na liečbu pregabalínom 48 % a na placebo 16 %.

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

Epilepsia

Prídavná liečba

Pregabalín bol študovaný v 3 kontrolovaných klinických skúšaníach trvajúcich 12 týždňov s dávkovaním dvakrát alebo trikrát denne. Profily bezpečnosti a účinnosti pri oboch dávkovacích režimoch boli podobné. Zníženie frekvencie záchvatov sa pozorovalo počas 1 týždňa liečby.

Pediatrická populácia

Účinnosť a bezpečnosť pregabalínu ako doplnkovej liečby pri epilepsii u pediatrických pacientov mladších ako 12 rokov a dospievajúcich nebola stanovená. Nežiaduce udalosti pozorované vo farmakokinetickej štúdii a štúdii znášateľnosti, 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, placebo kontrolovanej štúdie s 295 pediatrickými pacientmi vo veku 4 až 16 rokov a 14-dňovej placebo kontrolovanej štúdie so 175 pediatrickými pacientami 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 a 431 pediatrických pacientov, v tomto poradí, 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, placebo 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 placebo 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 logtransformovanú frekvenciu parciálneho výskytu záchvatov oproti placebo ($p = 0,0223$); pregabalín v dávke 7 mg/kg/deň nevykazoval zlepšenie v porovnaní s placebo.

V 12-týždňovej placebo 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 placebo ako doplnkovou 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 (novo diagnostikovaní pacienti)

Pregabalín bol študovaný v 1 kontrolovanom klinickom skúšaní v trvaní 56 týždňov s dávkovaním dvakrát denne. Pregabalín nebol menej účinný v porovnaní s lamotrigínom, 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 bol študovaný v 6 kontrolovaných klinických skúšaniach v trvaní 4 – 6 týždňov, v štúdiu so staršími pacientmi 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 dosiahlo 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 užívajúcich placebo rozmazané videnie, ktoré vo väčšine prípadov ustúpilo pri pokračovaní v liečbe. Oftalmologické vyšetrenie (vrátane vyšetrenia zrakovéj 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 užívajúcich placebo. Zmeny zrakového poľa sa zistili u 12,4 % pacientov liečených pregabalínom a 11,7 % pacientov užívajúcich placebo. Zmeny na očnom pozadí sa pozorovali u 1,7 % pacientov liečených pregabalínom a 2,1 % pacientov užívajúcich placebo.

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 ≥ 90 % a je nezávislá na dávke. Po opakovanom podaní lieku 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. Podávanie pregabalínu s jedlom ale nemá klinicky významný účinok na rozsah jeho absorpcie.

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 predstavuje distribučný objem pregabalínu po perorálnom podaní približne 0,56 l/kg. Pregabalín sa neviaže na plazmatické bielkoviny.

Biotransformácia

Pregabalín sa u ľudí metabolizuje v zanedbateľnej miere. 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 % dávky. V predklinických štúdiách sa nezistila racemizácia S-enantioméru pregabalínu na R-enantiomér.

Eliminácia

Pregabalín sa vylučuje zo systémovej cirkulácie primárne renálnou exkréciou v nezmenenej forme. Priemerný eliminačný polčas pregabalínu je 6,3 hodiny. Plazmatický klírens a renálny klírens pregabalínu sú priamo úmerné klírnsu kreatinínu (pozri časť 5.2).

Je potrebná úprava dávky 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 podaní jednorazovej dávky. 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 klírnsu kreatinínu. Okrem toho sa pregabalín účinne odstraňuje z plazmy hemodialýzou (po 4-hodinovej hemodialýze klesli plazmatické koncentrácie pregabalínu asi o 50 %). Vzhľadom na to, že vylučovanie 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 poruchou funkcie pečene. Keďže pregabalín nepodlieha významnému metabolizmu a vylučuje sa prednostne v nezmenenej forme močom, neočakáva sa, že by porucha pečenejších funkcií významne menila 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 lineárne 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 klírnsu upraveného na základe telesnej hmotnosti zvýšeného o 43 % u týchto pacientov v porovnaní s pacientmi s telesnou hmotnosťou ≥ 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 klírnsu pregabalínu po perorálnom podaní, telesná hmotnosť bola významným vedľajším parametrom zdánlivého 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).

Starší ľudia

Klírens pregabalínu má tendenciu klesať so stúpajúcim vekom. Tento pokles klírnsu pregabalínu je v súlade s poklesom klírnsu 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 (denná dávka 300 mg) 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 dojčťa 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 materskej dávky 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 ≥ 5 -násobku priemernej expozície u človeka pri maximálnej odporúčanej klinickej dávke.

Pregabalín nebol teratogénny u myší, potkanov ani u králikov. Fetálna toxicita u potkanov a králikov sa vyskytla iba pri dávkach dostatočne prevyšujúcich dávku pre človeka. V prenatálnych/postnatálnych štúdiách toxicity pregabalín vyvolával vývojovú toxicitu u potomkov potkanov v dávkach > 2 -krát vyšších, než je odporúčaná maximálna expozícia pre človeka.

Nežiaduce účinky na fertilitu u samcov a samíc 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 myší sa nezistil zvýšený výskyt nádorov v dávkach podobných priemernej dávke u človeka, ale zvýšený výskyt hemangiosarkómu sa pozoroval pri vyšších dávkach. Negenotoxický mechanizmus tvorby pregabalínom indukovaných nádorov u myší zahŕňa zmeny trombocytov a súvisiacu proliferáciu endotelálnych buniek. Tieto zmeny trombocytov 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 kvalitatívne nelíšili od tých, ktoré sa pozorovali u dospelých potkanov. Avšak mladé potkany sú oveľa senzitívnejšie. Pri terapeutických expozíciách sa dokázali klinické príznaky hyperaktivity CNS, bruxizmus a niektoré zmeny v raste (prechodná supresia 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

kukuričný škrob
monohydrát laktózy
mastenec

Kapsula

Telo kapsuly

želatína
oxid titaničitý (E171)
laurylsíran sodný
čistená voda

Viečko kapsuly (Siranalen 75 mg tvrdá kapsula)

želatína
oxid titaničitý (E171)
patentná modrá V (E131)
laurylsíran sodný
čistená voda

Viečko kapsuly (Siranalen 150 mg tvrdá kapsula)

želatína
oxid titaničitý (E171)
laurylsíran sodný
čistená voda

Viečko kapsuly (Siranalen 300 mg tvrdá kapsula)

želatína
oxid titaničitý (E171)
erytrozín (E127)
karmoizín (E122)
briliantová modrá FCF (E133)
laurylsíran sodný
čistená voda

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

PVC/Al blistre a PVC/PVDC/Al blistre obsahujúce 14, 21, 30, 56, 84, 100 alebo 112 tvrdých kapsúl.
Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky na likvidáciu.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

MEDOCHEMIE Ltd., 1-10 Constantinoupoleos Street, 3011 Limassol, Cyprus

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

Siranalen 75 mg tvrdé kapsuly: 21/0401/16-S
Siranalen 150 mg tvrdé kapsuly: 21/0402/16-S
Siranalen 300 mg tvrdé kapsuly: 21/0403/16-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 25. augusta 2016
Dátum posledného predĺženia registrácie: 21. júna 2021

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

04/2024