

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Brieka 75 mg  
Brieka 150 mg  
Brieka 300 mg  
tvrdé kapsuly

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tvrdá kapsula obsahuje 75 mg pregabalínu.  
Každá tvrdá kapsula obsahuje 150 mg pregabalínu.  
Každá tvrdá kapsula obsahuje 300 mg pregabalínu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Tvrdá kapsula.

75 mg kapsula je biela a oranžová, veľkosti 4 (14,5 mm) označená čiernym atramentom "PGB 75" na tele kapsuly.

150 mg kapsula je biela, veľkosti 2 (18 mm) označená čiernym atramentom "PGB 150" na tele kapsuly.

300 mg kapsula je biela a oranžová, veľkosti 0 (21,5 mm) označená čiernym atramentom "PGB 300" na tele kapsuly.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

##### *Neuropatická bolesť*

Brieka je indikovaná na liečbu periférnej a centrálnej neuropatickej bolesti u dospelých.

##### *Epilepsia*

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

##### *Generalizovaná úzkostná porucha*

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

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

##### Dávkovanie

Rozsah dávky je 150 až 600 mg denne, podáva sa rozdelená 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 opakovaně 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 klírnsu kreatinínu (pozri časť 5.2), dávka u pacientov s poruchami renálnych funkcií sa musí znižovať individuálne podľa klírnsu kreatinínu (CL<sub>Cr</sub>), ako je uvedené v Tabuľke 1 použitím nasledovného vzorca:

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

Pregabalín sa efektívne odstraňuje 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

Klírens kreatinínu (CL <sub>Cr</sub> ) (ml/min)	Celková denná dávka pregabalínu*		Dávkovací režim
	Úvodná dávka (mg/deň)	Maximálna dávka (mg/deň)	
≥ 60	150	600	BID alebo TID
≥ 30 – < 60	75	300	BID alebo TID
≥ 15 – < 30	25 – 50	150	Jedenkrát denne alebo BID
< 15	25	75	Jedenkrát denne
Doplnkové dávkovanie po hemodialýze (mg)			
	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

† 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 Brieky u detí mladších ako 12 rokov a u dospelých (vo veku 12 - 17 rokov) nie je stanovená. V súčasnosti dostupné údaje sú opísané v častiach 4.8, 5.1 a 5.2, ale neumožňujú uviesť odporúčania na dávkovanie.

#### *Staršie osoby*

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

#### Spôsob podávania

Brieka sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla.

Brieka je určená iba na perorálne použitie.

### **4.3 Kontraindikácie**

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

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

#### *Diabetickí pacienti*

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

#### *Reakcie z precitlivosti*

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

#### *Závažné kožné nežiaduce reakcie*

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, pregabalín sa má okamžite vysadiť a je potrebné zvážiť alternatívnu liečbu (podľa potreby).

#### *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 starších osôb. Existujú tiež hlásenia, po uvedení lieku na trh, o strate vedomia, zmätenosti a mentálnom poškodení. Preto sa má pacientom poradiť, aby boli opatrní, pokiaľ sa neoboznámia s možnými účinkami lieku.

#### *Účinkyspojené s videním*

V kontrolovaných klinických skúšaní hlásila väčšia časť pacientov liečených pregabalínom ako pacientov, ktorým bolo podávané placebo, 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, ktorým bolo podávané placebo; výskyt zmien na očnom pozadí bol väčší u pacientov, ktorým bolo podávané placebo (pozri časť 5.1).

Po uvedení lieku na trh boli tiež hlásené nežiaduce očné reakcie, 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 súbežne podávaných antiepileptík*

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

### *Kongestívne srdcové zlyhanie*

Po uvedení lieku na trh boli hlásené prípady kongestívneho srdcového zlyhania u niektorých pacientov dostávajúcich pregabalín. Tieto reakcie sa najčastejšie pozorujú 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 ustúpeniu 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. Je to možné 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 používaním 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). 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.

### *Zhoršená funkcia dolného tráviaceho traktu*

Po uvedení lieku na trh boli hlásené prípady týkajúce sa zhoršenej funkcie dolného tráviaceho traktu (napr. intestinálna obštrukcia, paralytický ileus, zápcha), keď sa pregabalín podával súbežne s liekmi, ktoré môžu spôsobovať zápchu, ako sú napr. opioidné analgetiká. Keď sa bude pregabalín užívať v kombinácii s opioidmi, môžu sa 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 ( $\leq 300$  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*

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.

#### Abstinénčné príznaky

Po ukončení krátkodobej a dlhodobej liečby pregabalínom boli pozorované abstinénčné príznaky. Boli hlásené nasledujúce príznaky: insomniá, bolesť hlavy, nauzea, úzkosť, hnačka, chrípkový syndróm, nervozita, depresia, samovražedné myšlienky, bolesť, kŕče, hyperhidróza a závrat. Výskyt abstinénčných príznakov po ukončení liečby pregabalínom môže indikovať liekovú závislosť (pozri časť 4.8). Pacient o tom má byť informovaný na začiatku liečby. Ak sa má ukončiť liečba pregabalínom, odporúča sa robiť to postupne počas minimálne 1 týždňa bez ohľadu na indikáciu (pozri časť 4.2).

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 abstinénčných príznakov môžu byť závislé od dávky.

#### *Encefalopatia*

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

#### Ženy v reprodukčnom veku/antikoncepcia

Užívanie pregabalínu 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).

## **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 preukázala, 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 poruche 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/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 pediatrickej populácii (živé alebo mŕtvo narodené deti) vystavenej pregabalínu, v porovnaní s nevystavenou populáciou (5,9 % oproti 4,1 %).

Riziko vážnych kongenitálnych malformácií v pediatrickej populácii vystavenej pregabalínu v prvom trimestri bolo mierne vyššie ako u nevystavenej populácie (upravený pomer prevalencie 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.

Brieka 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 ženskú fertilitu.

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

Štúdia 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**

Brieka môže mať malý alebo mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Brieka môže vyvolať závraty 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 pregabalín, z ktorých viac ako 5 600 bolo zaradených do dvojito zaslepených placebo kontrolovaných štúdií. Najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami boli závraty a somnolencia. Nežiaduce reakcie boli zvyčajne miernej až strednej intenzity. Vo všetkých kontrolovaných štúdiách boli nežiaduce reakcie príčinou prerušenia liečby u 12 % pacientov užívajúcich pregabalín a u 5 % pacientov užívajúcich placebo. Najčastejšími nežiaducimi reakciami vedúcimi k prerušeniu liečby v skupinách s pregabalínom boli závraty 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 ( $\geq 10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ); veľmi zriedkavé ( $< 1/10\ 000$ ), neznáme (z dostupných údajov). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce reakcie 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 poranenia 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 uvedené v zozname nižšie kurzívou.

**Tabuľka 2. Nežiaduce liekové reakcie pregabalínu**

<b>Trieda orgánových systémov</b>	<b>Nežiaduce reakcie lieku</b>
<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, podráždenosť, dezorientácia, nespavosť, pokles libida
Menej časté	halucinácie, záchvat paniky, nepokoj, agitovanosť, depresia, depresívna nálada, povznesená nálada, <i>agresivita</i> , kolísanie nálady, depersonalizácia, ťažkosti s hľadaním správnych výrazov, abnormálne sny, vzostup libida, anorgazmia, apatia

<b>Trieda orgánových systémov</b>	<b>Nežiaduce reakcie lieku</b>
Zriedkavé	strata zábran, samovražedné správanie, samovražedné myšlienky
Neznáme	<i>lieková závislosť</i>
<b>Poruchy nervového systému</b>	
Veľmi časté	závraty, somnolencia, bolesť hlavy
Časté	ataxia, porucha koordinácie, tremor, dyzartria, amnézia, poruchy pamäti, porucha koncentrácie, parestézia, hypestézia, sedácia, poruchy rovnováhy, letargia
Menej časté	synkopa, strnulosť, myoklonus, <i>strata vedomia</i> , psychomotorická hyperaktivita, dyskineza, posturálne závraty, intenzívny tremor, nystagmus, kognitívne poruchy, <i>mentálne poškodenie</i> , porucha reči, hyporeflexia, hyperesthézia, pocit pálenia, ageúzia, <i>nevoľnosť</i>
Zriedkavé	<i>kŕče</i> , parosmia, hypokinéza, dysgrafia, parkinsonizmus
<b>Poruchy oka</b>	
Časté	rozmazané videnie, diplopia
Menej časté	strata periférneho videnia, poruchy videnia, opuch očí, defekty v zornom poli, zníženie zrakovej ostrosti, bolesť oka, astenopia, fotopsia, suché oči, zvýšená lakrimácia, podráždenie očí
Zriedkavé	<i>strata zraku</i> , <i>keratitída</i> , oscilopsia, porušené hĺbkové videnie, mydriáza, strabismus, zmeny v jase videnia
<b>Poruchy ucha a labyrintu</b>	
Časté	vertigo
Menej časté	hyperakúzia
<b>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</b>	
Menej časté	tachykardia, atrioventrikulárna blokáda 1. stupňa, sínusová bradykardia, <i>kongestívne srdcové zlyhanie</i>
Zriedkavé	<i>QT predĺženie</i> , sínusová tachykardia, sínusová arytmia
<b>Poruchy ciev</b>	
Menej časté	hypotenzia, hypertenzia, návaly horúčavy, sčervenanie, periférny pocit chladu
<b>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</b>	
Menej časté	dyspnoe, epistaxa, kašeľ, upchanie nosa, rinitída, chrápanie, sucho v nose
Zriedkavé	<i>plúcny edém</i> , zovreté hrdlo
Neznáme	respiračná depresia
<b>Poruchy gastrointestinálneho traktu</b>	
Časté	vracanie, <i>nausea</i> , zápcha, <i>hnačka</i> , flatulencia, abdominálna distenzia, sucho v ústach



<b>Trieda orgánových systémov</b>	<b>Nežiaduce reakcie lieku</b>
Menej časté	gastroezofageálna refluxná choroba, zvýšená sekrécia slín, znížená citlivosť v ústach
Zriedkavé	ascites, pankreatitída, <i>opuchnutý jazyk</i> , dysfágia
<b>Poruchy pečene a žlčových ciest</b>	
Menej časté	zvýšenie hladín pečeňových enzýmov*
Zriedkavé	žltáčka
Veľmi zriedkavé	hepatálne zlyhanie, hepatitída
<b>Poruchy kože a podkožného tkaniva</b>	
Menej časté	Papulózny exantém, urtikária, hyperhidróza, <i>pruritus</i>
Zriedkavé	<i>toxická epidermálna nekrolýza</i> , <i>Stevensov-Johnsonov syndróm</i> , studený pot
<b>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</b>	
Časté	svalové kŕče, artralgia, bolesť chrbta, bolesť v končatinách, cervikálny spazmus
Menej časté	opuch kĺbov, myalgia, svalové záškľby, bolesť šije, svalová stuhnutosť
Zriedkavé	rabdomyolýza
<b>Poruchy obličiek a močových ciest</b>	
Menej časté	Močová inkontinencia, dyzúria
Zriedkavé	Renálne zlyhávanie, 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 s prsníkov, zväčšenie prsníkov, <i>gynekomastia</i>
<b>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</b>	
Časté	periférny edém, edém, abnormálna chôdza, pády, 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	zvýšenie hmotnosti
Menej časté	zvýšená hladina kreatinfosfokinázy v krvi, zvýšená hladina glukózy v krvi, znížený počet trombocytov, zvýšená hladina kreatinínu v krvi, znížená hladina draslíka v krvi, zníženie hmotnosti
Zriedkavé	znížený počet leukocytov v krvi

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

Po ukončení krátkodobej a dlhodobej liečby pregabalínom sa pozorovali abstinenčné príznaky. Boli hlásené nasledujúce príznaky: insomnie, 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; štúdie farmakokinetiky a znášanlivosti, n = 65 a dve 1-ročné otvorené nadväzujúce 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: analgetiká; iné analgetiká a antipyretiká, ATC kód: N02BF02.

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

#### Mechanizmus účinku

Pregabalín sa viaže na auxiliárne podjednotky ( $\alpha_2$ - $\delta$  proteíny) napät'ovo riadených vápnikových kanálov v centrálnom nervovom systéme.

#### Klinická účinnosť a bezpečnosť

##### *Neuropatická bolesť*

Účinnosť bola dokázaná v klinických skúšaních pri diabetickej neuropatii, postherpetickej neuralgii a poranení miechy. Účinnosť sa neskúmala pri ostatných modeloch neuropatickej bolesti.

Pregabalín sa skúmal 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 pri periférnej neuropatickej bolesti 35 % pacientov liečených pregabalínom 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 kontrolných klinických skúšaníach centrálnej neuropatickej bolesti 22 % pacientov liečených pregabalínom a 7 % pacientov užívajúcich placebo dosiahlo 50 % zlepšenie v skóre bolesti.

### *Epilepsia*

#### Prídavná liečba

Pregabalín sa skúmal v 3 kontrolovaných klinických skúšaníach v trvaní 12 týždňov s dávkovaním BID alebo dávkovaním 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 doplnkovej liečby pri epilepsii u pediatrických pacientov mladších ako 12 rokov a dospievajúcich 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 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) podávaný 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 logtransformovanú frekvenciu parciálneho výskytu záchvatov 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 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 sa skúmal v 1 kontrolovanom klinickom skúšaní v trvaní 56 týždňov s dávkovaním BID. Na základe sledovania cieľového parametra, šesťmesačného obdobia bez záchvatov, nebol pregabalín menej účinný ako lamotrigín. Pregabalín a lamotrigín boli podobne bezpečné a dobre tolerované.

#### Generalizovaná úzkostná porucha

Pregabalín sa skúmal v 6 kontrolovaných klinických skúšaní 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 skúšaní (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 skúšaní hlásila väčšia časť pacientov liečených pregabalínom ako pacienti, ktorý užívali placebo rozmazané videnie, ktoré vo väčšine prípadov ustúpilo pri pokračovaní v dávkovaní. 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  $\square$  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 signifikantný účinok na mieru absorpcie pregabalínu.

#### Distribúcia

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

#### Biotransformácia

Pregabalín u ľudí podlieha zanedbateľnému metabolizmu. Po podaní dávky rádioaktívne označeného 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 signifikantný vplyv na plazmatické koncentrácie pregabalínu.

### Pacienti s poruchou 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).

### Pacienti s poruchou funkcie pečene

Neboli vykonané žiadne špecifické farmakokinetické štúdie u pacientov s poruchou funkcie pečene. Keďže pregabalín nepodlieha signifikantnému metabolizmu a vylučuje sa prednostne v nezmenenej forme močom, neočakáva sa, že by porucha funkcie pečene signifikantne 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 znášateľnosti.

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 sa neskúmala (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 podmienenom poškodení 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 spôsoboval vývojovú toxicitu u potomkov potkanov v dávkach 2-krát vyšších, než je odporúčaná maximálna dávka pre človeka.

Nežiaduce účinky na fertilitu u samčiek a samic 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.

Dvojročné 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 kvalitatívne nelíšili od tých, ktoré sa pozorovali u dospelých potkanov. Avšak mladé potkany sú oveľa senzitívnejšie. Pri terapeutických dávkach sa dokázali klinické prejavy CNS - hyperaktivita 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 kapsúl:

manitol  
predželatínovaný škrob a kukuričný škrob  
mastenec

Obal kapsúl:

želatína  
oxid titaničitý (E171)  
*Iba pre 75 mg a 300 mg kapsuly:* červený oxid železitý (E172)

Potlač:

šlak  
čierny oxid železitý (E172)  
hydroxid sodný

### **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

2 roky

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

Uchovávajúte pri teplote do 30° C.

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

*75 mg*

Hliníkové/PVC blistre obsahujúce 14, 21, 30, 56, 60, 84, 90 alebo 100 tvrdých kapsúl.  
HDPE fľaška s LDPE viečkom alebo PP skrutkovacím uzáverom obsahujúca 100 tvrdých kapsúl.

*150 mg*

Hliníkové/PVC blistre obsahujúce 14, 30, 56, 60 alebo 100 tvrdých kapsúl.  
HDPE fľaška s LDPE viečkom alebo PP skrutkovacím uzáverom obsahujúca 100 tvrdých kapsúl.

*300 mg*

Hliníkové/PVC blistre obsahujúce 14, 56, 60 alebo 100 tvrdých kapsúl.  
HDPE fľaška s LDPE viečkom alebo PP skrutkovacím uzáverom obsahujúca 100 tvrdých kapsúl.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

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

Žiadne zvláštne požiadavky.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Holandsko

## **8. REGISTRACNÉ ČÍSLA**

Brieka 75 mg: 21/0266/15-S  
Brieka 150 mg: 21/0267/15-S  
Brieka 300 mg: 21/0268/15-S

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

Dátum prvej registrácie: 20. júla 2015  
Dátum posledného predĺženia registrácie: 29. apríla 2020

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

06/2024