

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Naxalغان 75 mg
Naxalغان 150 mg
Naxalغان 300 mg
tvrdé kapsuly

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Naxalغان 75 mg tvrdé kapsuly

Každá tvrdá kapsula obsahuje 75 mg pregabalínu

Naxalغان 150 mg tvrdé kapsuly

Každá tvrdá kapsula obsahuje 150 mg pregabalínu

Naxalغان 300 mg tvrdé kapsuly

Každá tvrdá kapsula obsahuje 300 mg pregabalínu

Pomocné látky so známym účinkom:

Naxalغان 75 mg tvrdé kapsuly

Každá tvrdá kapsula obsahuje 8,25 mg monohydrátu laktózy

Naxalغان 150 mg tvrdé kapsuly

Každá tvrdá kapsula obsahuje 16,5 mg monohydrátu laktózy

Naxalغان 300 mg tvrdé kapsuly

Každá tvrdá kapsula obsahuje 33 mg monohydrátu laktózy

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1

3. LIEKOVÁ FORMA

Tvrdé kapsuly

Naxalغان 75 mg tvrdé kapsuly

Veľkosť 4, nepriehľadné biele telo označené čiernym atramentom „75“, s oranžovým, nepriehľadným uzáverom, obsahujúce biely až belavý prášok.

Naxalغان 150 mg tvrdé kapsuly

Veľkosť 2, nepriehľadné biele telo označené čiernym atramentom „150“, s bielym nepriehľadným uzáverom, obsahujúce biely až belavý prášok.

Naxalغان 300 mg tvrdé kapsuly

Veľkosť 0, nepriehľadné biele telo označené čiernym atramentom „300“, s oranžovým, nepriehľadným uzáverom, obsahujúce biely až belavý prášok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Neuropatická bolesť

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

Epilepsia

Naxalган je indikovaný ako prídavná liečba u dospelých s parciálnymi záchvatmi s alebo bez sekundárnej generalizácie.

Generalizovaná úzkostná porucha

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

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:

$$CL_{cr}(\text{ml}/\text{min}) = \left[\frac{1.23 \times [140 - \text{vek (roky)}] \times \text{hmotnosť (kg)}}{\text{kreatinín v sére } (\mu\text{mol}/\text{l})} \right] (\times 0,85 \text{ u žien})$$

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

| Klírens kreatinínu (CL _{cr}) (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 | 1x alebo BID |
| < 15 | 25 | 75 | 1x denne |
| Doplnkové dávkovanie po hemodialýze (mg) | | | |
| | 25 | 100 | jedna dávka ⁺ |

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 pregabalínu u detí mladších ako 12 rokov a u dospelých (vo veku 12 - 17 rokov) neboli stanovené. Údaje dostupné v súčasnosti sú uvedené v časti 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

Naxalغان sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla.

Naxalغان 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

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.

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 staršej populácie. 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.

Účinky spojené s videním

V kontrolovaných klinických skúšaní 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 ostroti 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 ostroti, z ktorých mnohé boli prechodné. Prerušenie liečby pregabalínom môže viesť k vymiznutiu alebo zlepšeniu týchto zrakových príznakov.

Zlyhanie obličiek

Boli hlásené prípady zlyhania obličiek 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.

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 opatrnosťou. 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 útlu 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 (adjusted odds ratio, [aOR]; 1,68 [95 % IS, 1,19 – 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]).

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.

Abstinenčné príznaky

Po ukončení krátkodobej a dlhodobej liečby pregabalínom boli u niektorých pacientov pozorované abstinenčné príznaky. Boli hlásené nasledujúce príznaky: insomnie, bolesť hlavy, nauzea, úzkosť, hnačka, chrípkový syndróm, nervozita, depresia, bolesť, kŕče, hyperhidróza a závrat. Výskyt abstinenčných 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 abstinenčných 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 závažné vrodené chyby u nenarodeného dieťaťa. Pregabalín sa nesmie užívať 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).

Intolerancia laktózy

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

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/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.

Závažné kongenitálne malformácie

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

Riziko závažných kongenitálnych malformácií v pediatickej 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.

Naxalgan 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 spermii boli zdraví muži vystavení pregabalínu v dávke 600 mg/deň. Po 3 mesiacoch liečby sa nezistili žiadne účinky na pohyblivosť spermii.

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

Pregabalín môže mať malý alebo mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pregabalín 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 v dvojito-zaslepených placebom kontrolovaných štúdiách. Najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami boli závraty a somnolencia. Nežiaduce reakcie boli zvyčajne ľahkej 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 ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); veľmi zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$), 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 účinky pregabalínu

| Trieda orgánových systémov | Nežiaduce účinky |
|--|---|
| Infekcie a nákazy | |
| časté | nazofaryngitída |
| Poruchy krvi a lymfatického systému | |
| menej časté | neutropénia |
| Poruchy imunitného systému | |
| menej časté | <i>hypersenzitíva</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, iritabilita, dezorientácia, insomniá, 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, samovražedné správanie, samovražedné myšlienky |
| neznáme | <i>lieková závislosť</i> |
| Poruchy nervového systému | |
| veľmi časté | závraty, 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, intenzný tremor, nystagmus, kognitívne poruchy, <i>mentálne poškodenie</i> , porucha reči, hyporeflexia, hyperestézia, pocit pálenia, strata chuti, <i>nevoľnosť</i> |
| zriedkavé | <i>kŕče</i> , parosmia, hypokinéza, dysgrafia, parkinsonizmus |
| Poruchy oka | |
| 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</i> , <i>keratitída</i> , oscilopsia, porušené hĺbkové videnie, mydriáza, strabizmus, porušená zraková ostrosť |
| Poruchy ucha a labyrintu | |
| časté | vertigo |
| menej časté | hyperakúzia |
| Poruchy srdca a srdcovej činnosti | |
| menej časté | tachykardia, AV blokáda 1.stupňa, sínusová bradykardia, <i>kongestívne srdcové zlyhanie</i> |
| zriedkavé | <i>predĺženie QT</i> , sínusová tachykardia, sínusová arytmia |
| Poruchy ciev | |
| menej časté | hypotenzia, hypertenzia, návaly horúčavy, sčervenenie, periférny pocit chladu |
| Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína | |
| menej časté | dyspnoe, epistaxa, kašeľ, upchatie nosa, rinitída, chrápanie, suchý nos |
| zriedkavé | <i>plúcny edém</i> , zovreté hrdlo |
| neznáme | respiračná depresia |
| Poruchy gastrointestinálneho traktu | |
| časté | vracanie, <i>nauzea</i> , obstipácia, <i>hnačka</i> , flatulencia, abdominálna distenzia, sucho v ústach |
| menej časté | gastroezofageálna refluxová choroba, zvýšená salivácia, znížená citlivosť v ústach |
| zriedkavé | ascites, pankreatitída, <i>opuchnutý jazyk</i> , dysfágia |
| Poruchy pečene a žľových ciest | |
| menej časté | zvýšené hladiny pečeňových enzýmov* |
| zriedkavé | žltáčka |
| veľmi zriedkavé | zlyhanie pečene, hepatitída |
| Poruchy kože a podkožného tkaniva | |
| menej časté | papulózný exantém, žihľavka, hyperhidróza, <i>pruritus</i> |
| zriedkavé | <i>Stevensov-Johnsonov syndróm</i> , studený pot, toxická epidermálna nekrolýza |
| 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, 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 |
| Laboratórne a funkčné vyšetrenia | |
| 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), zvýšená hladina aspartátaminotransferázy (AST).

Po ukončení krátkodobej a dlhodobej liečby pregabalínom sa u niektorých pacientov pozorovali abstinenčné príznaky. Boli hlásené nasledujúce reakcie: insomnie, bolesť hlavy, nauzea, úzkosť, hnačka, chrípkový syndróm, kŕče, nervozita, depresia, 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 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 zahrňovať štandardné podporné opatrenia a môže zahrňovať podľa potreby aj hemodialýzu (pozri časť 4.2 Tabuľka 1).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antiepileptiká, iné antiepileptiká, 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 proteíny) napät'ovo ovládaných kalciových kanálov v centrálnom nervovom systéme.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Neuropatická bolesť

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

Pregabalín sa študoval v 10 kontrolovaných klinických skúšaniach 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 skúšaniach 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 skúšaniach 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 kontrolných klinických skúšaniach 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 skúšaniach 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 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, 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 a 431 pediatrických pacientov vo veku od 3 mesiacov do 16 rokov s epilepsiou v uvedenom poradí 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 v uvedenom poradí. Pregabalín v dávke 14 mg/kg/deň signifikantne znížil log-transformovanú 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 tonickoklonickými (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 (novodiagnostikovaní pacienti)

Pregabalín sa študoval v 1 kontrolovanom klinickom skúšaní v trvaní 56 týždňov s dávkovaním BID. Pregabalín nedosiahol non-inferioritu 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 štúdii so staršími osobami v trvaní 8 týždňov a v dlhodobej štúdii 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 skúšaníach 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 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 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 klírnsu kreatinínu (pozri časť 5.2 Poškodenie 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 pečeňovými funkciami. Keďže pregabalín nepodlieha významnému metabolizmu a vylučuje sa prednostne v nezmenenej forme močom, neočakáva sa, že by poškodenie pečeňových 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 farmakokinetických štúdiách a štúdiách 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 ≥ 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 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).

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 koncentraciami 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 ≥ 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.

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 zmenu 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 príznaky 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

Naxalgan 75 mg, 300 mg tvrdé kapsuly

Obsah kapsuly:

monohydrát laktózy
predželatínovaný (kukuričný) škrob
mastenec

Obal kapsuly:

želatína
oxid titaničitý (E171)
žltý oxid železitý (E172)
červený oxid železitý (E172)

Potlač:

šelak
čierny oxid železitý (E172)
propylénglykol
silný roztok amoniaku
hydroxid draselný

Naxalgan 150 mg tvrdé kapsuly

Obsah kapsuly:

monohydrát laktózy
predželatínovaný (kukuričný) škrob
mastenec

Obal kapsuly:

želatína
oxid titaničitý (E171)
žltý oxid železitý (E172)

Potlač:

šelak
čierny oxid železitý (E172)
propylénglykol
silný roztok amoniaku
hydroxid draselný

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

36 mesiacov
HDPE fľaša po otvorení: 98 dní.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Hliníkové/PVC/PE/PVdC blistre.

Balenia sú dostupné po 30, 50, 60, 80, 90 alebo 120 kapsúl.

HDPE obal pozostáva z bielej polypropylénovej fľaše s okrúhlym plastovým, detským bezpečnostným uzáverom a s vložkou na indukčné tesnenie. Balenie obsahuje 56 tvrdých kapsúl.

HDPE obal pozostáva z bielej polypropylénovej fľaše s okrúhlym plastovým, detským bezpečnostným uzáverom a s vložkou na indukčné tesnenie. Balenie obsahuje 98 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 REGISTRÁCI

Vipharm S.A.
ul. A. i F. Radziwiłłow 9
05-850 Ożarów Mazowiecki
Poľsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Naxalgan 75 mg: 21/0125/18-S
Naxalgan 150 mg: 21/0126/18-S
Naxalgan 300 mg: 21/0127/18-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 11. apríla 2018
Dátum posledného predĺženia: 09. februára 2024

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

07/2024