

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Rabakir 25 mg tvrdé tobolky

Rabakir 75 mg tvrdé tobolky

Rabakir 150 mg tvrdé tobolky

Rabakir 300 mg tvrdé tobolky

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tvrdá tobolka obsahuje pregabalinum 25 mg.

Jedna tvrdá tobolka obsahuje pregabalinum 75 mg.

Jedna tvrdá tobolka obsahuje pregabalinum 150 mg.

Jedna tvrdá tobolka obsahuje pregabalinum 300 mg.

Pomocné látky se známým účinkem:

Rabakir 25 mg tvrdé tobolky

Jedna tvrdá tobolka obsahuje 33,3 mg laktosy (jako monohydrát).

Jedna tvrdá tobolka obsahuje ve víčku a těle tobolky 4,4 mikrogramu oranžové žluti.

Rabakir 75 mg tvrdé tobolky

Jedna tvrdá tobolka obsahuje 7,8 mg laktosy (jako monohydrát).

Rabakir 150 mg tvrdé tobolky

Jedna tvrdá tobolka obsahuje 15,7 mg laktosy (jako monohydrát).

Rabakir 300 mg tvrdé tobolky

Jedna tvrdá tobolka obsahuje 31,4 mg laktosy (jako monohydrát).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdá tobolka

Rabakir 25 mg tvrdé tobolky: tvrdá želatinová tobolka, víčko tobolky žluté, tělo tobolky žluté, bez označení, velikost 4

Rabakir 75 mg tvrdé tobolky: tvrdá želatinová tobolka, víčko tobolky světle hnědé, tělo tobolky světle hnědé, bez označení, velikost 4

Rabakir 150 mg tvrdé tobolky: tvrdá želatinová tobolka, víčko tobolky hnědé, tělo tobolky hnědé, bez označení, velikost 2

Rabakir 300 mg tvrdé tobolky: tvrdá želatinová tobolka, víčko tobolky tmavě hnědé, tělo tobolky tmavě hnědé, bez označení, velikost 0

Tobolky obsahují bílý nebo téměř bílý krystalický prášek.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Neuropatická bolest

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

Epilepsie

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

Generalizovaná úzkostná porucha

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

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dávkovací rozmezí je 150-600 mg denně, rozdělené do dvou nebo tří dávek.

Neuropatická bolest

Léčba pregabalinem může být zahájena dávkou 150 mg denně rozdělenou do 2 nebo 3 dávek. V závislosti na individuální odpovědi a snášenlivosti pacienta může být dávka zvýšena na 300 mg denně po intervalu 3-7 dní a v případě potřeby po dalších 7 dnech až na maximální dávku 600 mg denně.

Epilepsie

Léčba pregabalinem může být zahájena dávkou 150 mg denně rozdělenou do 2 nebo 3 dávek. V závislosti na individuální odpovědi a snášenlivosti pacienta může být dávka zvýšena po jednom týdnu na 300 mg denně. Maximální dávky 600 mg denně může být dosaženo po dalším týdnu.

Generalizovaná úzkostná porucha

Dávkovací rozmezí je 150 až 600 mg denně, rozdělené do 2 až 3 dávek. Potřebu léčby je třeba pravidelně přehodnocovat.

Léčbu pregabalinem je možné zahájit dávkou 150 mg denně. V závislosti na individuální odpovědi a snášenlivosti pacienta může být dávka zvýšena po jednom týdnu na 300 mg denně. Po dalším týdnu je možné dávku zvýšit až na 450 mg denně. Maximální dávky 600 mg denně je možné dosáhnout po dalším týdnu.

Vysazení pregabalinu

Pokud je nezbytné pregabalin vysadit, pak se v souladu se současnou klinickou praxí doporučuje ho vysazovat postupně, u všech indikací minimálně po dobu jednoho týdne (viz body 4.4 a 4.8).

Porucha funkce ledvin

Pregabalin se vylučuje ze systémového oběhu zejména ledvinami, a to v nezměněné formě. Protože clearance pregabalinu je přímo úměrná clearance kreatininu (viz bod 5.2), snížení dávek u pacientů s poruchou funkce ledvin musí být stanoveno individuálně podle clearance kreatininu (CL_{cr}), jak je uvedeno v tab. 1, při použití následujícího vzorce:

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

Pregabalin se účinně odstraňuje z plasmy hemodialýzou (50% léku je odstraněno během 4 hodin). U pacientů podstupujících hemodialýzu je nutné denní dávku pregabalinu upravit podle funkce ledvin.

Kromě denní dávky má být ihned po každé 4hodinové hemodialýze podána dodatečná dávka pregabalinu (viz tabulka 1).

Tabulka 1 Úprava denní dávky pregabalinu podle funkce ledvin

Clearance kreatininu (CL _{cr}) (ml/min)	Celková denní dávka pregabalinu*		Dávkovací režim
	Zahajovací dávka (mg/den)	Maximální dávka (mg/den)	
≥ 60	150	600	2x nebo 3x denně
≥30 - <60	75	300	2x nebo 3x denně
≥15 - <30	25 - 50	150	1x nebo 2x denně
< 15	25	75	1x denně
Dodatečná dávka po hemodialýze (mg)			
	25	100	jedna dávka ⁺

* Celková denní dávka (mg/den) má být rozdělena do jednotlivých dávek (mg/dávku) podle dávkovacího režimu

⁺ Dodatečná dávka znamená jednu další dávku

Porucha funkce jater

U pacientů s poruchou funkce jater není zapotřebí žádná úprava dávek (viz bod 5.2).

Pediatriká populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Rabakir u dětí mladších 12 let a dospívajících (12-17 let věku) nebyla stanovena. V současnosti dostupné údaje jsou popsány v bodech 4.8, 5.1 a 5.2, ale na jejich základě nelze učinit žádná doporučení týkající se dávkování.

Starší pacienti

Starší pacienti mohou vyžadovat sníženou dávku pregabalinu vzhledem ke snížené funkci ledvin (viz bod 5.2).

Způsob podání

Přípravek Rabakir lze podávat s jídlem nebo bez jídla.

Přípravek Rabakir je určen pouze k perorálnímu podání.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Pacienti s diabetem

Ve shodě se současnou klinickou praxí může u pacientů s diabetem, kteří během léčby pregabalinem přibývají na váze, vzniknout potřeba úpravy dávek léčivých přípravků užívaných ke snížení glykemie.

Hypersenzitivní reakce

Po uvedení na trh byly hlášeny hypersenzitivní reakce, zahrnující případy angioedému. Pregabalin je nezbytné ihned vysadit, objeví-li se příznaky angioedému, jako je otok obličeje, okolí úst nebo horních cest dýchacích.

Závratě, somnolence, ztráta vědomí, zmatenost a porucha mentálních funkcí

Léčba pregabalinem byla spojena se závratěmi a somnolencí, které by mohly zvýšit výskyt náhodného zranění (pádu) u starší populace. Po uvedení na trh byla rovněž zaznamenána hlášení ztráty vědomí, zmatenosti a poruchy mentálních funkcí. Proto mají být pacienti instruováni ke zvýšené opatrnosti, dokud se neseznámí se všemi potenciálními účinky léčivého přípravku.

Účinky na zrak

V kontrolovaných studiích hlásil rozmazané vidění větší podíl pacientů léčených pregabalinem než pacientů dostávajících placebo, z nichž ale u většiny příznaky vymizely při pokračování v léčbě. V klinických studiích, kde probíhalo oftalmologické sledování, byla incidence snížení zrakové ostrosti a změny zorného pole vyšší u pacientů léčených pregabalinem než u pacientů dostávajících placebo; incidence fundoskopických změn byla vyšší u pacientů dostávajících placebo (viz bod 5.1).

Po uvedení na trh byly také hlášeny oční nežádoucí účinky, zahrnující ztrátu zraku, rozmazané vidění a jiné změny zrakové ostrosti, z nichž většina byla přechodná. Tyto oční příznaky může vyřešit nebo zlepšit vysazení pregabalinu.

Selhání ledvin

Byly hlášeny případy selhání ledvin a v některých případech se vysazení pregabalinu projevilo reverzibilitou tohoto nežádoucího účinku.

Vysazování současně užívaných antiepileptických léčivých přípravků

Nejsou dostatečné údaje o postupu vysazování současně užívaných antiepileptických léčivých přípravků a případném přechodu na monoterapii pregabalinem, bylo-li dosaženo kontroly záchvatů přidáním léčby pregabalinem.

Příznaky z vysazení

Po vysazení pregabalinu po krátkodobé i dlouhodobé léčbě byly u některých pacientů pozorovány příznaky z vysazení. Byly popsány následující nežádoucí účinky naznačující fyzickou závislost: nespavost, bolest hlavy, nauzea, úzkost, průjem, příznaky podobné chřipce, nervozita, deprese, bolest, křeče, hyperhidróza a závratě. Na začátku léčby je nutné o této skutečnosti informovat pacienta.

Během užívání pregabalinu nebo krátce po jeho vysazení se mohou vyskytnout záchvaty, včetně status epilepticus a záchvatů tonicko-klonického typu (grand mal).

Pokud jde o vysazení pregabalinu po dlouhodobé léčbě, z údajů vyplývá, že četnost a závažnost příznaků z vysazení může souviset s velikostí dávek.

Městnavé srdeční selhání

Po uvedení na trh byly u některých pacientů užívajících pregabalín hlášeny případy městnavého srdečního selhání. Tyto nežádoucí účinky byly nejčastěji pozorovány u starších pacientů se zhoršenou kardiovaskulární funkcí, během léčby pregabalinem v indikaci neuropatie. U těchto pacientů je nutné užívat pregabalín s opatrností. Tento nežádoucí účinek lze řešit vysazením pregabalinu.

Léčba centrální neuropatické bolesti v důsledku poranění míchy

Během léčby centrální neuropatické bolesti v důsledku poranění míchy byl zvýšený výskyt celkových nežádoucích účinků, nežádoucích účinků na centrální nervový systém a zvláště somnolence. To je možné přisoudit aditivnímu účinku souběžně podávaných léčivých přípravků (např. léky proti spasticitě) k léčbě těchto stavů. Při předepisování pregabalinu v těchto případech je třeba tuto skutečnost brát v úvahu.

Sebevražedné myšlenky a chování

U pacientů léčených antiepileptickými přípravky v různých indikacích byly hlášeny sebevražedné myšlenky a chování. Rovněž metaanalýza randomizovaných placebem kontrolovaných studií antiepileptických přípravků ukázala na mírně zvýšené riziko sebevražedných myšlenek a chování. Mechanismus tohoto rizika není znám a dostupná data nevyklučují možnost zvýšeného rizika u pregabalinu.

Proto je nutné u pacientů monitorovat známky sebevražedných myšlenek a chování a zvážit vhodnou léčbu. Pacienti (a pečovatelé) musí být poučeni o nutnosti vyhledat lékařskou péči, objeví-li se známky sebevražedných myšlenek a chování.

Snížená funkce dolní části trávicího traktu

Po současném podávání pregabalinu s léky, které někdy mohou zapříčinit zácpu (např. opioidní analgetika), byly po uvedení na trh hlášeny případy snížení funkce dolní části gastrointestinálního traktu (např. střevní obstrukce, paralytický ileus, zácpa). Při současném podání pregabalinu a opioidních léků je vhodné přijmout opatření k prevenci zácpy (zvláště u žen a starších pacientů).

Nesprávné použití, zneužití nebo závislost

Byly hlášeny případy nesprávného použití, zneužití a závislosti na pregabalinu. Je nutná opatrnost u pacientů se zneužíváním léků v anamnéze a je nutné takového pacienta sledovat, zda nevykazuje symptomy nesprávného použití, zneužívání nebo závislosti na pregabalinu (byly hlášeny vznik tolerance, zvyšování dávek, touha po léku).

Encefalopatie

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

Intolerance laktosy

Přípravek Rabakir obsahuje monohydrát laktosy. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukosy a galaktosy nemají tento přípravek užívat.

Oranžová žluť

Přípravek Rabakir 25 mg tvrdé tobolky obsahuje oranžovou žluť (E110). Oranžová žluť může způsobit alergické reakce.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Protože pregabalín se vylučuje převážně nezměněn močí, podléhá u člověka zanedbatelnému metabolismu (méně než 2 % dávky se objeví v moči jako metabolity), neinhibuje *in vitro* metabolismus léků a neváže se na plasmatické bílkoviny. Není tedy pravděpodobné, že by vedl k farmakokinetickým interakcím nebo byl jejich subjektem.

In vivo studie a populační farmakokinetická analýza

Obdobně nebyly pozorovány ve studiích *in vivo* žádné klinicky významné farmakokinetické interakce mezi pregabalinem a fenytoinem, karbamazepinem, kyselinou valproovou, lamotriginem, gabapentinem, lorazepamem, oxykodonem nebo ethanolem. Populační farmakokinetická analýza ukazuje, že perorální antidiabetika, diuretika, insulin, fenobarbital, tiagabin a topiramát nemají klinicky významný účinek na clearance pregabalinu.

Perorální kontraceptiva, norethisteron a/nebo ethinylestradiol

Současné podávání pregabalinu s perorálními kontraceptivy obsahujícími norethisteron a/nebo ethinylestradiol neovlivňuje farmakokinetiku žádné z těchto látek v ustáleném stavu.

Léčivé přípravky s vlivem na centrální nervový systém

Pregabalin může zesilovat účinky ethanolu a lorazepamu. V kontrolovaných klinických studiích nemělo opakované perorální podávání pregabalinu s oxykodonem, lorazepamem nebo ethanolem žádný klinicky významný účinek na dýchání. Po uvedení na trh byla u pacientů užívajících pregabalin a další léčivé přípravky tlumící centrální nervový systém (CNS) zaznamenána hlášení selhání dýchání a kómatu. Pregabalin má zřejmě aditivní účinek na zhoršení kognitivních a hrubých motorických funkcí způsobených oxykodonem.

Interakce a starší pacienti

U starších dobrovolníků nebyly prováděny žádné specifické farmakodynamické interakční studie. Interakční studie byly provedeny pouze u dospělých pacientů.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy v reprodukčním věku / antikoncepce u mužů a žen

Vzhledem k tomu, že není známo riziko pro člověka, musí ženy v reprodukčním věku používat účinnou antikoncepci.

Těhotenství

Nejsou k dispozici dostatečné údaje o použití pregabalinu u těhotných žen.

Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Potenciální riziko pro člověka není známo.

Ženy v těhotenství smějí přípravek Rabakir užívat pouze, je-li to nezbytné (např. v případech, kdy přínos léku pro matku jednoznačně převažuje nad potenciálními riziky pro plod).

Kojení

Pregabalin se vylučuje do lidského mateřského mléka (viz bod 5.2). Účinek pregabalinu na novorozence/kojence není znám. Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo přerušit podávání pregabalinu.

Fertilita

Nejsou k dispozici údaje o účinku pregabalinu na fertilitu žen.

V klinických studiích vyhodnocujících účinek pregabalinu na motilitu spermií byli zdraví muži vystaveni pregabalinu v dávce 600 mg/den. Po 3 měsících léčby nebyly pozorovány účinky na motilitu spermií.

Studie fertility u samic potkanů prokázaly nežádoucí účinky na reprodukci. Studie fertility u samců potkanů prokázaly nežádoucí účinky na reprodukci a vývoj. Klinická relevance těchto nálezů není známa (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Rabakir může mít malý nebo mírný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Přípravek Rabakir může vyvolávat závratě a somnolenci, a proto může ovlivňovat schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Proto se doporučuje pacientům, aby neřídili motorová vozidla, neobsluhovali stroje ani neprováděli jiné potenciálně nebezpečné činnosti do doby, než se zjistí, zda tento léčivý přípravek neovlivňuje jejich schopnost provádět tyto činnosti.

4.8 Nežádoucí účinky

Klinického programu s pregabalinem se účastnilo více než 8900 pacientů, kteří užívali pregabalin, a z nich bylo více než 5600 účastníků dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných klinických studií.

Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky byly závratě a somnolence. Nežádoucí účinky byly co do intenzity obvykle mírné až středně těžké. Ve všech kontrolovaných studiích přerušilo léčbu z důvodu výskytu nežádoucích účinků 12 % pacientů užívajících pregabalin a 5 % pacientů užívajících placebo.

Nejčastějšími nežádoucími účinky, které vedly k přerušení léčby v léčebných skupinách s pregabalinem, byly závratě a somnolence.

V tabulce níže jsou uvedeny všechny nežádoucí účinky, jejichž výskyt byl vyšší než u placeba a které se vyskytly u více než jednoho pacienta. Uvedeny jsou podle tříd orgánových systémů a frekvence [velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), velmi vzácné ($< 1/10\ 000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit)].

V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Uvedené nežádoucí účinky mohou mít rovněž souvislost se základním onemocněním a/nebo současně užívanými léčivými přípravky.

Během léčby centrální neuropatické bolesti v důsledku poranění míchy byl zvýšený výskyt celkových nežádoucích účinků, účinků na CNS a zvláště somnolence (viz bod 4.4).

Další nežádoucí účinky hlášené po uvedení na trh jsou uvedeny níže kurzívou.

Nežádoucí účinky

Infekce a infestace

Časté: Nazofaryngitida

Poruchy krve a lymfatického systému

Méně časté: Neutropenie

Poruchy imunitního systému

Méně časté: *Hypersenzitivita*

Vzácné: *Angioedém, alergické reakce*

Poruchy metabolismu a výživy

Časté: Zvýšená chuť k jídlu

Méně časté: Anorexie, hypoglykemie

Psychiatrické poruchy

Časté:	Euforická nálada, zmatenost, podrážděnost, dezorientace, insomnie, snížení libida
Méně časté:	Halucinace, panická ataka, neklid, agitovanost, deprese, depresivní nálada, povznesená nálada, <i>agresivita</i> , kolísání nálady, depersonalizace, obtíže s hledáním slov, abnormální sny, zvýšení libida, anorgazmie, apatie
Vzácné:	Disinhibice

Poruchy nervového systému

Velmi časté:	Závratě, somnolence, bolest hlavy
Časté:	Ataxie, poruchy koordinace, třes, dysartrie, amnézie, zhoršení paměti, poruchy pozornosti, parestezie, hypestezie, sedace, porucha rovnováhy, letargie
Méně časté:	Synkopa, stupor, myoklonus, <i>ztráta vědomí</i> , psychomotorická hyperaktivita, dyskineze, posturální závratě, intenzivní třes, nystagmus, kognitivní porucha, <i>porucha mentálních funkcí</i> , porucha řeči, hyporeflexie, hyperestezie, pocity pálení, ageuzie, <i>malátnost</i>
Vzácné:	Křeče, parosmie, hypokineze, dysgrafie

Poruchy oka

Časté:	Rozmazané vidění, dvojité vidění
Méně časté:	Ztráta periferního vidění, poruchy zraku, otok očí, porucha zorného pole, snížení zrakové ostrosti, bolesti očí, astenopie, fotopsie, suché oči, zvýšené slzení, podráždění oka
Vzácné:	<i>Ztráta zraku</i> , <i>keratitida</i> , oscilopsie, porucha vnímání hloubky prostoru, mydriáza, strabismus, změny v jasnosti obrazu

Poruchy ucha a labyrintu

Časté:	Vertigo
Méně časté:	Hyperacusis

Srdeční poruchy

Méně časté:	Tachykardie, atrioventrikulární blokáda I. stupně, sinusová bradykardie, <i>městnavé srdeční selhání</i>
Vzácné:	<i>Prodloužení QT intervalu</i> , sinusová tachykardie, sinusová arytmie

Cévní poruchy

Méně časté:	Zčervenání, návaly horka, hypotenze, hypertenze, pocit chladných končetin
-------------	---------------------------------------------------------------------------

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

Méně časté:	Dušnost, epistaxe, kašel, zduření nosní sliznice, rýma, chrápání, sucho v nose
Vzácné:	<i>Plicní edém</i> , pocit sevření v hrdle

Gastrointestinální poruchy

Časté:	Zvracení, <i>nauzea</i> , zácpa, <i>průjem</i> , flatulence, břišní distenze, sucho v ústech
Méně časté:	Gastroezofageální reflux, zvýšená sekrece slin, hypestezie v ústech
Vzácné:	Ascites, pankreatitida, <i>otok jazyka</i> , dysfagie

Poruchy jater a žlučových cest

Méně časté:	Zvýšené jaterní enzymy*
Vzácné:	Žloutenka
Velmi vzácné:	Jaterní selhání, hepatitida

Poruchy kůže a podkožní tkáně

Méně časté:	Papulární vyrážka, urtikárie, hyperhidróza, <i>pruritus</i>
Vzácné:	<i>Stevens-Johnsonův syndrom</i> , studený pot

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně

Časté:	Svalové křeče, artralgie, bolest zad, bolest končetin, cervikální spasmus
Méně časté:	Otok kloubů, myalgie, svalové záškuby, bolesti šíje, svalová ztuhlost
Vzácné:	Rhabdomyolýza

Poruchy ledvin a močových cest

Méně časté:	Inkontinence moči, dysurie
Vzácné:	Selhání ledvin, oligurie, <i>retence moči</i>

Poruchy reprodukčního systému a prsu

Časté:	Erektivní dysfunkce
Méně časté:	Sexuální dysfunkce, opožděná ejakulace, dysmenorhea, bolesti prsů
Vzácné:	Amenorhea, výtok z prsů, zvětšení prsů, <i>gynekomastie</i>

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Časté:	Periferní otoky, otoky, poruchy chůze, pády, pocit opilosti, zvláštní pocity, únava
Méně časté:	Generalizovaný otok, <i>otok obličeje</i> , pocit tísně na prsou, bolest, horečka, žízeň, třesavka, astenie

Vyšetření

Časté:	Zvýšení tělesné hmotnosti
--------	---------------------------

Méně časté: Zvýšení hladiny kreatinfosfokinázy, zvýšení hladiny alaninaminotransferázy, zvýšení hladiny aspartátaminotransferázy, zvýšení hladiny glukosy v krvi, pokles počtu krevních destiček, zvýšení hladiny kreatininu v krvi, pokles hladiny draslíku v krvi, snížení tělesné hmotnosti

Vzácné: Pokles počtu leukocytů

*Zvýšení hladiny alaninaminotransferázy (ALT) a zvýšení hladiny aspartátaminotransferázy (AST).

Po vysazení pregabalínu po krátkodobé i dlouhodobé léčbě byl u některých pacientů pozorován vznik příznaků z vysazení. Byly popsány následující nežádoucí účinky naznačující fyzickou závislost: insomnie, bolest hlavy, nauzea, úzkost, průjem, příznaky podobné chřipce, křeče, nervozita, deprese, bolest, hyperhidróza a závratě. Na začátku léčby je nutné o této skutečnosti informovat pacienta.

Pokud jde o vysazení pregabalínu po dlouhodobé léčbě, z údajů vyplývá, že incidence a závažnost příznaků z vysazení může souviset s velikostí dávek.

Pediatrická populace

Bezpečnostní profil pregabalínu pozorovaný ve třech pediatrických studiích u pacientů s parciálními záchvaty se sekundární generalizací nebo bez ní (12týdenní studie účinnosti a bezpečnosti u pacientů s parciálními záchvaty, n=295; studie farmakokinetiky a snášenlivosti, n=65; a jednoletá otevřená navazující studie bezpečnosti, n=54) byl podobný profilu pozorovanému ve studiích u dospělých pacientů s epilepsií. Nejčastěji pozorovanými nežádoucími příhodami ve 12týdenní studii s léčbou pregabalinem byly somnolence, pyrexie, infekce horních cest dýchacích, zvýšená chuť k jídlu, zvýšení tělesné hmotnosti a nazofaryngitida (viz body 4.2, 5.1 a 5.2).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

4.9 Předávkování

Po uvedení na trh byly nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky pozorovanými při předávkování: somnolence, stav zmatenosti, agitovanost a neklid. Hlášeny byly rovněž epileptické záchvaty.

Vzácně byly hlášeny případy komatu.

Léčba předávkování pregabalinem spočívá v obecných podpurných postupech a může v případě potřeby zahrnovat hemodialýzu (viz bod 4.2, Tabulka 1).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antiepileptika, ostatní antiepileptika

ATC kód: N03AX16

Léčivá látka, pregabalin, je analog kyseliny gama-aminomáselné ((S)-3-(aminomethyl)-5-methylhexanová kyselina).

Mechanismus účinku

Pregabalin se váže na přídatnou podjednotku ($\alpha 2$ - δ protein) napětově řízených kalciových kanálů v centrálním nervovém systému.

Klinická účinnost a bezpečnost

Neuropatická bolest

Účinnost pregabalinu byla prokázána ve studiích u pacientů s diabetickou neuropatií, postherpetickou neuralgií a u pacientů s poraněním míchy. U jiných modelů neuropatické bolesti nebyla účinnost studována.

Pregabalin byl studován v 10 kontrolovaných klinických studiích, trvajících až 13 týdnů s dávkou podávanou 2x denně a trvajících až 8 týdnů s dávkou podávanou 3x denně. Profily bezpečnosti a účinnosti byly u obou dávkovacích režimů obdobné.

V klinických studiích trvajících až 12 týdnů bylo u periferní i centrální neuropatické bolesti pozorováno snížení bolesti v prvním týdnu a přetrvávalo po celou dobu léčby.

V kontrolovaných klinických studiích periferní neuropatické bolesti zaznamenalo 35 % pacientů léčených pregabalinem a 18 % pacientů užívajících placebo 50% zlepšení skóre bolesti. U pacientů, kteří netrpěli somnolencí, bylo takové zlepšení pozorováno u 33 % pacientů léčených pregabalinem a 18 % pacientů užívajících placebo. U pacientů, kteří zaznamenali somnolenci, byl podíl respondérů na pregabalin 48 % a na placebo 16 %.

V kontrolované klinické studii u pacientů s centrální neuropatickou bolestí zaznamenalo 22 % pacientů léčených pregabalinem a 7 % pacientů užívajících placebo 50% zlepšení skóre bolesti.

Epilepsie

Přídavná léčba

Pregabalin byl studován ve 3 kontrolovaných klinických studiích, trvajících 12 týdnů s dávkou podávanou 2x nebo 3x denně. Profily bezpečnosti a účinnosti byly u obou dávkovacích režimů obdobné.

Snížení frekvence záchvatů bylo pozorováno během prvního týdne léčby.

Pediatriká populace

Bezpečnost a účinnost pregabalinu jako přídavné léčby epilepsie u pediatrických pacientů mladších než 12 let a dospívajících nebyla stanovena. Nežádoucí účinky pozorované ve studii farmakokinetiky a snášenlivosti, do níž byli zařazeni pacienti ve věku od 3 měsíců do 16 let (n=65) s parciálními záchvaty, byly podobné jako nežádoucí účinky pozorované u dospělých. Výsledky 12týdenní placebem kontrolované studie u 295 pediatrických pacientů ve věku od 4 do 16 let, která hodnotila účinnost a bezpečnost pregabalinu jako přídavné léčby parciálních záchvatů, a jednoleté otevřené studie bezpečnosti u 54 pediatrických pacientů ve věku od 3 měsíců do 16 let s epilepsií ukázaly, že nežádoucí účinky, zahrnující pyrexii a infekce horních cest dýchacích, byly pozorovány častěji než ve studiích u dospělých (viz body 4.2, 4.8 a 5.2).

Ve 12týdenní placebem kontrolované studii dostávali pediatričtí pacienti buď pregabalin v dávce 2,5 mg/kg/den (maximálně 150 mg/den), pregabalin v dávce 10 mg/kg/den (maximálně 600 mg/den), nebo placebo. Procentuální podíl subjektů s alespoň 50% poklesem počtu parciálních záchvatů oproti výchozímu stavu byl 40,6 procentní subjektů léčených pregabalinem v dávce 10 mg/kg/den ($p=0,0068$ versus placebo), 29,1 % subjektů léčených pregabalinem v dávce 2,5 mg/kg/den ($p=0,2600$ versus placebo) a 22,6 % subjektů užívajících placebo.

Monoterapie (nově diagnostikovaní pacienti)

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

Generalizovaná úzkostná porucha

Pregabalin byl studován v 6 kontrolovaných studiích trvajících 4-6 týdnů, ve studii se staršími pacienty trvající 8 týdnů a v dlouhodobé, 6 měsíců trvající studii s dvojitě zaslepenou fází, ve které byla sledována recidiva GAD symptomů.

Úleva od symptomů generalizované úzkostné poruchy byla sledována během 1 týdne – měřeno podle Hamiltonovy škály úzkosti (Hamilton Anxiety Rating Scale, HAM-A).

V kontrolovaných klinických studiích (délka trvání 4-8 týdnů) dosáhlo 52 % pacientů léčených pregabalinem a 38 % pacientů užívajících placebo alespoň 50% zlepšení v celkovém skóre HAM-A oproti výchozímu stavu.

V kontrolovaných studiích hlásil rozmazané vidění větší podíl pacientů léčených pregabalinem než pacientů dostávajících placebo, z nichž ale u většiny příznaky vymizely při pokračování v léčbě. V kontrolovaných klinických studiích probíhalo oftalmologické sledování (zahrnující testy zrakové ostrosti, formální testy zrakového pole a rozšířené funduskopické vyšetření) u 3600 pacientů. Ve skupině těchto pacientů byla zraková ostrost snížena u 6,5 % pacientů léčených pregabalinem a 4,8 % pacientů dostávajících placebo. Změny zorného pole byly pozorovány u 12,4 % pacientů léčených pregabalinem a 11,7 % pacientů dostávajících placebo. Funduskopické změny byly pozorovány u 1,7 % pacientů léčených pregabalinem a 2,1 % pacientů dostávajících placebo.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika pregabalinu v ustáleném stavu je u zdravých dobrovolníků, pacientů s epilepsií léčených antiepileptiky a u pacientů s chronickou bolestí podobná.

Absorpce

Pregabalin se po podání nalačno rychle absorbuje a k vrcholovým plasmatickým koncentracím dochází během 1 hodiny po jednorázovém i opakovaném podání dávky léku. Perorální biologická dostupnost pregabalinu je $\geq 90\%$ a je nezávislá na dávce. Při opakovaném podání léku je ustálený stav dosažen za 24 - 48 hodin. Rychlost absorpce pregabalinu je snížena při podávání s jídlem, kdy dochází k poklesu C_{\max} přibližně o 25 – 30 % a prodloužení t_{\max} na přibližně 2,5 hodiny. Podání pregabalinu s jídlem však nemá žádný klinicky významný efekt na rozsah jeho absorpce.

Distribuce

V předklinických studiích bylo prokázáno, že pregabalin prochází hematoencefalickou bariérou u myší, potkanů a opic. Bylo prokázáno, že pregabalin přechází placentou u potkanů a je přítomen v mléce laktujících potkanů. U člověka činí distribuční objem pregabalinu po perorálním podání přibližně 0,56 l/kg. Pregabalin se neváže na plasmatické bílkoviny.

Biotransformace

Pregabalin podléhá u lidí pouze zanedbatelnému metabolismu. Po podání dávky radioaktivně značeného pregabalinu představoval přibližně 98 % radioaktivity objevené v moči nezměněný pregabalin. N-metylovaný derivát pregabalinu, hlavní metabolit pregabalinu, který byl zjištěn v moči, tvořil 0,9 % podané dávky. V předklinických studiích pregabalin (S-enantiomer) nepodléhal racemizaci na R-enantiomer.

Eliminace

Pregabalin je vylučován ze systémové cirkulace zejména renální exkrecí jako nezměněný lék. Průměrný eliminační poločas pregabalinu je 6,3 hodin. Plasmatická clearance a renální clearance pregabalinu jsou přímo úměrné clearance kreatininu (viz bod 5.2 Porucha funkce ledvin). Úprava dávky u pacientů se snížením funkce ledvin a u pacientů podstupujících hemodialýzu je nezbytná (viz bod 4.2, tabulka 1).

Linearita/nelinearita

Farmakokinetika pregabalinu je v rozmezí doporučené denní dávky lineární. Variabilita farmakokinetiky pregabalinu mezi jednotlivými osobami je nízká (< 20 %). Farmakokinetika při opakovaném podávání dávek je předpověditelná podle dat zjištěných při podání jednotlivé dávky. Proto není třeba běžné monitorování plasmatických koncentrací pregabalinu.

Pohlaví

Klinické studie ukazují, že pohlaví nemá klinicky významný vliv na plasmatické koncentrace pregabalinu.

Porucha funkce ledvin

Clearance pregabalinu je přímo úměrná clearance kreatininu. Pregabalin je navíc účinně odstraňován z plasmu hemodialýzou (po čtyřhodinové hemodialýze se plasmatické koncentrace pregabalinu snížily přibližně o 50 %). Protože hlavní metabolickou cestou pregabalinu je vylučování ledvinami, je nezbytné snížení dávek u pacientů s poruchou funkce ledvin a po hemodialýze je nutná dodatečná dávka (viz bod 4.2, tabulka 1).

Porucha funkce jater

Nebyly prováděny žádné specifické farmakokinetické studie u pacientů s poruchou funkce jater. Protože pregabalin se nijak významně nemetabolizuje a je vylučován převážně nezměněn močí, porucha funkce jater proto zřejmě neovlivňuje plasmatickou koncentraci pregabalinu.

Pediatrická populace

U pediatrických pacientů s epilepsií (věkové skupiny: 1 až 23 měsíců, 2 až 6 let, 7 až 11 let a 12 až 16 let) byla farmakokinetika pregabalinu hodnocena při dávkách 2,5, 5, 10 a 15 mg/kg/den ve studii farmakokinetiky a snášenlivosti.

Po perorálním podání pregabalinu pediatrickým pacientům nalačno byla doba do dosažení vrcholové plasmatické koncentrace v rámci celé věkové skupiny většinou podobná a činila 0,5 hodiny až 2 hodiny po podání dávky.

Parametry C_{max} a AUC pregabalinu se v rámci každé věkové skupiny zvyšovaly lineárně s rostoucí dávkou. Hodnota AUC byla u pediatrických pacientů s tělesnou hmotností do 30 kg nižší o 30 % v důsledku zvýšené hodnoty clearance korigované na tělesnou hmotnost, která u těchto pacientů činila 43 %, v porovnání s pacienty vážícími ≥ 30 kg.

Terminální poločas pregabalinu se pohyboval v průměru v rozmezí od 3 do 4 hodin u pediatrických pacientů ve věku do 6 let a v rozmezí 4 až 6 hodin u pacientů ve věku 7 let a více.

Populační farmakokinetická analýza ukázala, že clearance kreatininu je významnou kovariátou perorální clearance pregabalinu, tělesná hmotnost je významnou kovariátou zdánlivého distribučního objemu při perorálním podání pregabalinu, a tyto vztahy byly u pediatrických a dospělých pacientů podobné.

Farmakokinetika pregabalinu u pacientů mladších než 3 měsíce nebyla studována (viz body 4.2, 4.8 a 5.1).

Starší pacienti

S rostoucím věkem má clearance pregabalinu sklon klesat. Tento pokles clearance pregabalinu po jeho perorálním podání je shodný s poklesem clearance kreatininu, ke které dochází s rostoucím věkem. Snížení dávky pregabalinu může být zapotřebí u pacientů s věkem sníženou funkcí ledvin (viz bod 4.2, tabulka 1).

Kojící matky

Farmakokinetika 150 mg pregabalínu podávaného každých 12 hodin (denní dávka 300 mg) byla hodnocena u 10 kojících žen, které byly alespoň 12 týdnů po porodu. Kojení mělo zanedbatelný nebo nemělo žádný vliv na farmakokinetiku pregabalínu. Pregabalin byl vylučován do mateřského mléka s průměrnými ustálenými koncentracemi přibližně 76 % hodnoty v mateřské plasmě. Odhadovaná dávka, kterou dítě přijme z mateřského mléka (za předpokladu průměrné spotřeby mléka 150 ml/kg/den) žen dostávajících 300 mg/den nebo maximální dávku 600 mg/den, by byla 0,31 mg/kg/den, resp. 0,62 mg/kg/den. Tyto odhadované dávky činí přibližně 7 % z celkové denní mateřské dávky na základě množství v mg/kg.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

V běžných bezpečnostních farmakologických studiích na zvířatech byl pregabalin v klinicky odpovídajících dávkách dobře tolerován. Ve studiích toxicity po opakovaném podání dávek potkanům a opicím byly pozorovány účinky na CNS, zahrnující sníženou aktivitu, zvýšenou aktivitu a ataxii. Při dlouhodobé expozici pregabalínu při expozicích 5x vyšších než jsou průměrné hladiny u člověka při podávání maximální doporučené klinické dávky, byl pozorován vyšší výskyt atrofie sítnice, kterou je často možné vidět u starších potkanů albinů.

Pregabalin nebyl teratogenní u myší, potkanů ani králíků. Pregabalin přivodil fetální toxicitu u potkanů a králíků pouze při jejich vystavení dávkám prokazatelně vyšším než je expozice u člověka. Ve studiích prenatální a postnatální toxicity způsobil pregabalin vývojovou toxicitu u potomků potkanů vystavených dávkám > 2x vyšším než je maximální doporučená expozice u člověka.

Pouze při expozicích výrazně vyšších než terapeutických byly pozorovány nežádoucí účinky na fertilitu sameců i samic potkanů. Nežádoucí účinky na samčí reprodukční orgány a parametry spermií byly reverzibilní a objevovaly se pouze při expozicích výrazně vyšších než terapeutických, nebo souvisely se spontánním degenerativním procesem samčích reprodukčních orgánů u potkanů. Proto jsou tyto účinky považovány za klinicky málo nebo vůbec relevantní.

Na základě výsledků baterie testů *in vitro* a *in vivo* nebyla zjištěna genotoxicita pregabalínu.

Proběhly dvouleté studie kancerogenity na potkanech a myších. U potkanů nebyly pozorovány tumory při expozici až 24x vyšší než je průměrná expozice u člověka při maximální doporučené klinické dávce 600 mg za den. U myší nebyla zaznamenána zvýšená incidence tumorů při expozicích obdobných průměrné expozici člověka, ale při vyšších expozicích byla pozorována zvýšená incidence hemangiosarkomu. Non-genotoxický mechanismus vytváření tumorů vyvolaných pregabalínem u myší zahrnuje změny krevních destiček a s tím související proliferaci endoteliálních buněk. Tyto změny krevních destiček se podle krátkodobých nebo limitovaných dlouhodobých klinických údajů u potkanů nebo člověka nevyskytovaly. Není důkaz, který by nasvědčoval možnému riziku pro člověka.

U mláďat potkanů se typ toxicity kvalitativně neliší od toxicity pozorované u dospělých zvířat. Mláďata potkanů jsou však citlivější. Při terapeutických expozicích pregabalínu byly přítomny klinické známky hyperaktivity CNS a bruxismus a určité změny růstu (přechodná suprese nárůstu tělesné hmotnosti). Účinky na estrální cyklus byly pozorovány při 5x vyšších dávkách, než jsou terapeutické dávky u člověka. U mláďat potkanů byla pozorována 1-2 týdny po expozici vyšší než dvojnásobné terapeutické dávky pro člověka snížená akustická úleková odpověď. Devět týdnů po expozici nebyl tento účinek dále pozorován.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Rabakir 25 mg tvrdé tobolky

Obsah tobolky:

Monohydrát laktosy

Předbobtnalý kukuřičný škrob
Kukuřičný škrob
Mastek

Tobolka:

Žluté víčko tobolky:

Želatina
Oxid titaničitý (E171)
Chinolinová žluť (E104)
Oranžová žluť (E110)

Žluté tělo tobolky:

Želatina
Oxid titaničitý (E171)
Chinolinová žluť (E104)
Oranžová žluť (E110)

Rabakir 75 mg tvrdé tobolky

Obsah tobolky:

Monohydrát laktosy
Kukuřičný škrob
Mastek

Tobolka:

Světle hnědé víčko tobolky:

Želatina
Žlutý oxid železitý (E 171)
Oxid titaničitý (E171)
Červený oxid železitý (E172)
Černý oxid železitý (E172)

Světle hnědé tělo tobolky:

Želatina
Žlutý oxid železitý (E 171)
Oxid titaničitý (E171)
Červený oxid železitý (E172)
Černý oxid železitý (E172)

Rabakir 150 mg tvrdé tobolky

Obsah tobolky:

Monohydrát laktosy
Kukuřičný škrob
Mastek

Tobolka:

Hnědé víčko tobolky:

Želatina
Žlutý oxid železitý (E 171)
Oxid titaničitý (E171)
Červený oxid železitý (E172)

Černý oxid železitý (E172)

Hnědé tělo tobolek:

Želatina

Žlutý oxid železitý (E 171)

Oxid titaničitý (E171)

Červený oxid železitý (E172)

Černý oxid železitý (E172)

Rabakir 300 mg tvrdé tobolek

Obsah tobolek:

Monohdrát laktosy

Kukuřičný škrob

Mastek

Tobolka:

Tmavě hnědé víčko tobolek:

Želatina

Červený oxid železitý (E172)

Černý oxid železitý (E172)

Tmavě hnědé tělo tobolek:

Želatina

Červený oxid železitý (E172)

Černý oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Přípravek Rabakir 25, 75, 150 a 300 mg tvrdé tobolek je balený v průhledných PVC/Al blistrech.

Přípravek Rabakir je dostupný ve čtyřech velikostech balení z PVC krytých hliníkovou folií: balení se 14 tobočkami obsahuje 1 blister, balení s 28 tobočkami obsahuje 2 blistry, balení s 56 tobočkami obsahuje 4 listy a balení s 84 tobočkami obsahuje 6 blistrů.

Blistry s příbalovou informací jsou zabaleny v papírové krabičce.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky na likvidaci.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21,
1103 Budapešť,
Maďarsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

Rabakir 25 mg tvrdé tobolky: 21/464/15-C

Rabakir 75 mg tvrdé tobolky: 21/466/15-C

Rabakir 150 mg tvrdé tobolky: 21/468/15-C

Rabakir 300 mg tvrdé tobolky: 21/470/15-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 23. 9. 2015

10. DATUM REVIZE TEXTU

9. 4. 2018