RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE
REGALBAX 25 mg capsule rigide
REGALBAX 75 mg capsule rigide
REGALBAX 150 mg capsule rigide
REGALBAX 300 mg capsule rigide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA
Ogni capsula rigida contiene 25 mg, 75 mg, 150 mg o 300 mg di pregabalin.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA
Capsula rigida (capsula)

Capsule rigide da 25 mg. Il corpo della capsula è di colore bianco, la testa della capsula è di colore bianco ed è contrassegnata con inchiostro nero dalla scritta P25.
Capsule rigide da 75 mg. Il corpo della capsula è di colore giallo brunastro, la testa della capsula è di colore giallo brunastro ed è contrassegnata con inchiostro nero dalla scritta P75.
Capsule rigide da 150 mg: Il corpo della capsula è di colore bianco, la testa della capsula è di colore marrone giallastro ed è contrassegnata con inchiostro nero dalla scritta P150.
Capsule rigide da 300 mg: Il corpo della capsula è di colore bianco, la testa della capsula è di colore marrone scuro ed è contrassegnata con inchiostro nero dalla scritta bianca P300.

Le capsule contengono una polvere di colore variabile da bianco a crema.

4. INFORMAZIONI CLINICHE
4.1 Indicazioni terapeutiche
Dolore neuropatico
REGALBAX è indicato per il trattamento del dolore neuropatico periferico e centrale negli adulti.
Epilessia
REGALBAX è indicato come terapia aggiuntiva negli adulti con attacchi epilettici parziali in presenza o in assenza di generalizzazione secondaria.
Disturbo d'ansia generalizzata
REGALBAX è indicato per il trattamento del Disturbo d'Ansia Generalizzata (GAD) negli adulti.

4.2 Posologia e modo di somministrazione
Posologia
La dose varia da 150 a 600 mg al giorno, suddivisa in due o tre somministrazioni.

Dolore neuropatico
Il trattamento con pregabalin può essere iniziato alla dose di 150 mg al giorno suddivisa in due o tre somministrazioni. In base alla risposta individuale ed alla tollerabilità del paziente, la dose può essere aumentata a 300 mg al giorno dopo un intervallo da 3 a 7 giorni e, se necessario, può essere aumentata ad una dose massima di 600 mg al giorno dopo un ulteriore intervallo di 7 giorni.

Epilessia
Il trattamento con pregabalin può essere iniziato alla dose di 150 mg al giorno suddivisa in due o tre somministrazioni. In base alla risposta individuale ed alla tollerabilità del paziente, la dose può essere aumentata a 300 mg al giorno dopo 1 settimana. La dose massima di 600 mg al giorno può essere raggiunta dopo un'ulteriore settimana.

Disturbo d'ansia generalizzata
La dose varia da 150 a 600 mg al giorno, suddivisa in due o tre somministrazioni. La necessità del trattamento deve essere rivalutata regolarmente. Il trattamento con pregabalin può essere iniziato alla dose di 150 mg al giorno. In base alla risposta individuale ed alla tollerabilità del paziente, la dose può essere aumentata a 300 mg al giorno dopo 1 settimana. Dopo un'ulteriore settimana la dose può essere aumentata a 450 mg al giorno. La dose massima di 600 mg al giorno può essere raggiunta dopo un'ulteriore settimana.

Documento reso disponibile da AIFA il 11/10/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Sospensione del trattamento con pregabalin
In accordo all'attuale pratica clinica, se il trattamento con pregabalin deve essere sospeso, indipendentemente dall'indicazione, si raccomanda di effettuare la sospensione del trattamento in modo graduale nell'arco di almeno 1 settimana (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

Pazienti con compromissione della funzionalità renale
Pregabalin viene eliminato dalla circolazione sistemica principalmente mediante escrezione renale sotto forma di farmaco immodificato. Poiché la clearance di pregabalin è direttamente proporzionale alla clearance della creatinina (vedere paragrafo 5.2), la riduzione della dose di pregabalin in pazienti con compromissione della funzionalità renale deve essere personalizzata in base alla clearance della creatinina (CLcr), come indicato nella Tabella 1 applicando la seguente formula:

$$\text{CLcr(ml/min)} = \frac{1.23 \times [140 - \text{età (anni)}] \times \text{peso (kg)}}{\text{creatinina sierica (µmol/l)}} \quad (\times 0.85 \text{ per le pazienti donne})$$

Pregabalin viene eliminato in modo efficace dal plasma mediante emodialisi (50 % del farmaco in 4 ore). Per i pazienti sottoposti ad emodialisi, il dosaggio giornaliero di pregabalin deve essere corretto in base alla funzionalità renale. In aggiunta alla dose giornaliera, un'ulteriore dose di pregabalin deve essere somministrata subito dopo ogni seduta di dialisi della durata di 4 ore (vedere Tabella 1).

Tabella 1: Aggiustamento della dose di pregabalin in base alla funzionalità renale

Clearance della creatinina (CLcr) (ml/min)	**Dose totale giornaliera di pregabalin***		**Regime posologico**
	Dose iniziale (mg/die)	**Dose massima (mg/die)**	
≥ 60	150	600	BID o TID
≥30 - <60	75	300	BID o TID
≥15 - <30	25 – 50	150	Una volta al giorno o BID
<15	25	75	Una volta al giorno
Dose supplementare a seguito di emodialisi (mg)			
	25	100	Dose singola+

TID = Tre somministrazioni
BID = Due somministrazioni
* La dose totale giornaliera (mg/die) deve essere suddivisa come indicato dal regime posologico per ottenere la singola dose prevista in mg.
+ La dose supplementare è una singola dose aggiuntiva

Pazienti con compromissione della funzionalità epatica
Non è necessario alcun aggiustamento posologico nei pazienti con compromissione della funzionalità epatica (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica
La sicurezza e l'efficacia di REGALBAX nei bambini con meno di 12 anni e negli adolescenti (12-17 anni) non sono state accertate. Non ci sono dati disponibili.

Pazienti anziani
Nei pazienti anziani può essere necessaria una riduzione della dose di pregabalin a causa di una riduzione della funzionalità renale (vedere pazienti con compromissione renale).

Metodo di somministrazione
REGALBAX può essere preso indipendentemente dal cibo.
REGALBAX è solo per uso orale.

4.3 Controindicazioni
Ipersensibilità al principio attivo o a uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Documento reso disponibile da AIFA il 11/10/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

In associazione al trattamento con pregabalin sono state raramente segnalate severe reazioni avverse cutanee (SCAR), tra cui sindrome di Stevens-Johnson (SJS) e necrolisi epidermica tossica (TEN), che possono risultare pericolose per la vita o essere fatali. Al momento della prescrizione i pazienti devono essere informati in merito ai segni e ai sintomi e monitorati attentamente per rilevare eventuali reazioni cutanee. Se si manifestano segni e sintomi riconducibili a queste reazioni, pregabalin deve essere sospeso immediatamente, prendendo in considerazione un trattamento alternativo (se opportuno).

Pazienti diabetici

In accordo all'attuale pratica clinica, in alcuni pazienti diabetici che aumentano di peso durante il trattamento con pregabalin può essere necessario modificare il dosaggio dei medicinali ipoglicemizzanti.

Reazioni di ipersensibilità

Nella fase di commercializzazione del medicinale sono state segnalate reazioni di ipersensibilità, inclusi casi di angioedema. Il trattamento con pregabalin deve essere immediatamente interrotto in presenza di sintomi di angioedema come gonfiore del viso, gonfiore periorale o gonfiore delle vie respiratorie superiori.

Capogiri, sonnolenza, perdita di conoscenza, confusione e compromissione mentale

Il trattamento con pregabalin è stato associato a capogiri e sonnolenza che possono aumentare, nei pazienti anziani, il rischio di lesioni accidentali (cadute). Sono stati inoltre segnalati casi di perdita di conoscenza, confusione e compromissione mentale. Pertanto, si dovrà consigliare ai pazienti di fare attenzione fino a quando non avranno familiarizzato con i potenziali effetti di questo medicinale.

Effetti relativi alla vista

Nei trials controllati, in una percentuale superiore di pazienti trattati con pregabalin rispetto ai pazienti trattati placebo è stato segnalato un offuscamento della vista che si è risolto, nella maggior parte dei casi, con il proseguimento del trattamento. Negli studi clinici in cui è stato effettuato un test oftalmologico, l'incidenza di riduzione dell'acuità visiva e di alterazioni del campo visivo è stata maggiore nei pazienti in trattamento con pregabalin rispetto a quelli trattati con placebo; l'incidenza delle alterazioni rilevate all'esame fondoscopico è stata invece maggiore nei pazienti in trattamento con placebo (vedere paragrafo 5.1).
Reazioni avverse a carico della vista, tra cui perdita della vista, offuscamento della vista o altre alterazioni dell'acuità visiva, molte delle quali transitorie, sono state segnalate anche nella fase di commercializzazione del medicinale. La sospensione del trattamento con pregabalin può portare ad una risoluzione o ad un miglioramento di questi sintomi a carico della vista.

Insufficienza renale

Sono stati segnalati casi di insufficienza renale e in alcuni casi l'interruzione del trattamento con pregabalin ha messo in evidenza che questa reazione avversa è reversibile.

Sospensione del trattamento con altri medicinali antiepilettici

Non ci sono dati sufficienti in base ai quali, una volta ottenuto il controllo degli attacchi epilettici mediante assunzione di pregabalin in terapia aggiuntiva, si possa sospendere il trattamento concomitante con altri medicinali antiepilettici e mantenere la monoterapia con pregabalin.

Sintomi da sospensione

In alcuni pazienti, a seguito della sospensione di trattamenti a breve e a lungo termine con pregabalin sono stati osservati sintomi da astinenza. Sono stati segnalati i seguenti eventi: insonnia, cefalea, nausea, ansia, diarrea, sindrome influenzale, nervosismo, depressione, dolore, convulsioni, iperidrosi e capogiri, suggestivi di dipendenza fisica. I pazienti devono essere informati di questa evenienza prima dell'inizio del trattamento.
Durante il trattamento con pregabalin o subito dopo l'interruzione del trattamento, possono verificarsi convulsioni, incluso stato epilettico e crisi convulsive di tipo grande male.
Per quanto riguarda l'interruzione del trattamento a lungo termine con pregabalin, i dati suggeriscono che l'incidenza e la gravità dei sintomi da sospensione possano essere correlati alla dose.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 11/10/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Insufficienza cardiaca congestizia
Durante la fase di commercializzazione del medicinale sono stati segnalati casi di insufficienza cardiaca congestizia in alcuni pazienti in trattamento con pregabalin. Queste reazioni si osservano principalmente in pazienti anziani con malattia cardiovascolare in trattamento con pregabalin per il dolore neuropatico. Pregabalin deve essere utilizzato con cautela in questi pazienti. La sospensione del trattamento con pregabalin può risolvere questa condizione.

Trattamento del dolore neuropatico centrale dovuto ad una lesione del midollo spinale
Nel trattamento del dolore neuropatico centrale dovuto ad una lesione del midollo spinale l'incidenza delle reazioni avverse in generale, delle reazioni avverse del sistema nervoso centrale e della sonnolenza in particolare, è aumentata. Ciò può essere attribuito ad un effetto aggiuntivo causato dai medicinali concomitanti (p.es. agenti anti-spastici) necessari per questa patologia. Ciò deve essere tenuto in considerazione quando pregabalin viene prescritto in questa patologia.

Ideazione e comportamento suicidario
Casi di ideazione e comportamento suicidari sono stati segnalati in pazienti in trattamento con farmaci antiepilettici nelle loro diverse indicazioni. Una meta-analisi di studi randomizzati e controllati verso placebo eseguiti con farmaci antiepilettici ha inoltre evidenziato un lieve incremento del rischio di ideazione e comportamento suicidari.
Il meccanismo di tale rischio non è noto e i dati disponibili non escludono la possibilità di un aumentato rischio durante il trattamento con pregabalin.
Pertanto i pazienti devono essere monitorati per la comparsa di segni di ideazione e comportamenti suicidari e deve essere preso in considerazione un trattamento appropriato. I pazienti (e chi si prende cura dei pazienti) devono essere avvertiti di consultare il medico se dovessero emergere segni di ideazione e comportamento suicidari.

Ridotta funzionalità del tratto gastrointestinale inferiore
Sono stati riportati eventi correlati ad una ridotta funzionalità del tratto gastrointestinale inferiore (p.es. ostruzione intestinale, ileo paralitico, stipsi) quando pregabalin è stato somministrato insieme ai medicinali che possono causare stipsi, come gli analgesici oppioidi. Quando pregabalin e gli oppioidi vengono utilizzati in associazione, si possono prendere in considerazione misure preventive della stipsi (in particolare nelle donne e nei soggetti anziani).

Uso improprio, abuso potenziale, dipendenza
Sono stati segnalati casi di uso improprio, abuso potenziale, dipendenza. È necessario fare attenzione in pazienti con storia di abuso di sostanze e in questi casi il paziente deve essere monitorato per la possibile insorgenza di sintomi di uso improprio, abuso potenziale, dipendenza da pregabalin. Sono stati riportati casi di sviluppo di tolleranza, aumento della dose, comportamento di ricerca compulsiva del farmaco.

Encefalopatia
Sono stati segnalati casi di encefalopatia, per la maggior parte in pazienti con condizioni di base che possono far precipitare un'encefalopatia.

4.5 Interazione con altri medicinali ed altre forme di interazione

Poiché pregabalin viene principalmente escreto immodificato nelle urine, subisce un metabolismo trascurabile nell'uomo (< 2% di una dose si ritrova nelle urine sotto forma di metaboliti), non inibisce il metabolismo dei farmaci *in vitro* e non si lega alle proteine plasmatiche, è improbabile che causi o subisca interazioni farmacocinetiche.

Studi in vivo e analisi farmacocinetica sulla popolazione
Di conseguenza, negli studi in vivo non sono state osservate interazioni farmacocinetiche clinicamente rilevanti tra pregabalin e fenitoina, carbamazepina, acido valproico, lamotrigina, gabapentin, lorazepam, ossicodone o etanolo. L'analisi farmacocinetica sulla popolazione ha indicato che antidiabetici orali, diuretici, insulina, fenobarbital, tiagabina e topiramato non hanno avuto un effetto clinicamente significativo sulla clearance del pregabalin.

Contraccettivi orali, noretisterone e/o etinilestradiolo
La somministrazione concomitante di pregabalin con i contraccettivi orali noretisterone e/o etinilestradiolo non influenza la farmacocinetica delle due sostanze allo steady-state.

Documento reso disponibile da AIFA il 11/10/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Prodotti medicinali con effetto sul sistema nervoso centrale (SNC)
Pregabalin può potenziare gli effetti di etanolo e lorazepam. In studi clinici controllati, dosi orali multiple di pregabalin somministrato con ossicodone, lorazepam o etanolo non hanno avuto effetti clinicamente importanti sulla respirazione. Durante la fase di commercializzazione del medicinale sono stati segnalati casi di insufficienza respiratoria e coma in pazienti in trattamento con pregabalin ed altri medicinali che deprimono il SNC. Sembra che pregabalin abbia un effetto additivo sulla compromissione della funzione cognitiva e sulla funzione motoria causate dall'ossicodone.

Interazioni nei pazienti anziani
Non sono stati condotti specifici studi di interazione farmacodinamica in volontari sani anziani. Sono stati condotti studi di interazione solo con gli adulti.

4.6 Fertilità, gravidanza ed allattamento

Donne in età fertile/ Contraccezione negli uomini e nelle donne
Poiché non è ancora conosciuto il potenziale rischio nell'uomo, le donne in età fertile devono utilizzare un metodo di contraccezione efficace.

Gravidanza
Non vi sono dati adeguati sull'uso di pregabalin nelle donne in gravidanza.
Gli studi effettuati sugli animali hanno mostrato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Non si conosce il potenziale rischio per l'uomo.
REGALBAX non deve essere usato durante la gravidanza, a meno che il suo utilizzo non sia assolutamente necessario (se il beneficio per la madre è chiaramente superiore al potenziale rischio per il feto).
Allattamento
Non è noto se pregabalin sia escreto nel latte materno umano; tuttavia, è presente nel latte dei ratti. Pertanto, si raccomanda di non allattare durante il trattamento con pregabalin.
Fertilità
Non ci sono dati clinici sugli effetti del pregabalin sulla fertilità femminile.

In uno studio clinico per valutare l'effetto del pregabalin sulla motilità dello sperma, pazienti maschi sani sono stati esposti ad una dose di pregabalin di 600 mg/giorno. Dopo 3 mesi di trattamento non sono stati evidenziati effetti sulla motilità dello sperma.
Uno studio di fertilità nelle femmine di ratto ha dimostrato delle reazioni avverse nella riproduzione. Lo studio di fertilità nei maschi di ratto ha dimostrato reazioni avverse nella riproduzione e nello sviluppo. La rilevanza clinica di queste patologie è sconosciuta (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

REGALBAX può avere un'influenza minima o moderata sulla capacità di guidare e usare macchinari. REGALBAX può causare capogiri e sonnolenza e pertanto può influenzare la capacità di guidare veicoli o usare macchinari. Si deve consigliare ai pazienti di non guidare, utilizzare macchinari complessi o intraprendere altre attività potenzialmente pericolose fino a quando non sarà noto se questo medicinale influenza la loro capacità di svolgere queste attività.

4.8 Effetti indesiderati

Il programma clinico di pregabalin ha coinvolto oltre 8900 pazienti trattati con pregabalin; di questi pazienti oltre 5600 sono stati arruolati in studi clinici in doppio cieco controllati verso placebo. Le reazioni avverse segnalate più comunemente sono state capogiri e sonnolenza. Le reazioni avverse sono state di solito di intensità lieve-moderata. In tutti gli studi controllati, la percentuale di interruzione per reazioni avverse è stata del 12 % per i pazienti in trattamento con pregabalin e del 5 % per quelli in trattamento con placebo. Le reazioni avverse più comuni che hanno comportato l'interruzione del trattamento con pregabalin sono state capogiri e sonnolenza.
Nella tabella sottostante sono elencate tutte le reazioni avverse che si sono verificate con un'incidenza maggiore del placebo ed in più di un paziente e sono classificate per classe sistemica organica e per frequenza (molto comune (≥ 1/10), comune (≥ 1/100, < 1/10), non comune (≥ 1/1.000, < 1/100), raro (≥ 1/10.000, < 1/1.000), molto raro (<1/10.000), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). Entro ciascun gruppo di

Documento reso disponibile da AIFA il 11/10/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

frequenze, gli effetti indesiderati sono presentati in ordine decrescente di gravità.
Le reazioni avverse elencate possono essere associate anche alla malattia di base e/o all'impiego di medicinali concomitanti.
Nel trattamento del dolore neuropatico centrale dovuto ad una lesione del midollo spinale l'incidenza delle reazioni avverse in generale, delle reazioni del SNC e della sonnolenza in particolare, è aumentata (vedere paragrafo 4.4).
Altre reazioni segnalate durante la fase di commercializzazione del medicinale sono incluse in corsivo nella lista sottostante.

Classificazione sistemica organica	**Effetti indesiderati**
Infezioni ed infestazioni	
Comune	Rinofaringite
Patologie del sistema emolinfopoietico	
Non comune	Neutropenia
Disturbi del sistema immunitario	
Non comune	*Ipersensibilità*
Raro	*Angioedema, reazione allergica*
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
Comune	Aumento dell'appetito
Non comune	Anoressia, ipoglicemia
Disturbi psichiatrici	
Comune	Euforia, confusione, irritabilità, disorientamento, insonnia, riduzione della libido
Non comune	Allucinazioni, attacchi di panico, irrequietezza, agitazione, depressione, umore depresso, innalzamento del tono dell'umore, *aggressività*, alterazioni dell'umore, depersonalizzazione, difficoltà nel trovare le parole, sogni alterati, aumento della libido, anorgasmia, apatia
Raro	Disinibizione
Patologie del sistema nervoso	
Molto comuni	Capogiri, sonnolenza, cefalea.
Comune	Atassia, coordinazione alterata, tremori, disartria, amnesia, compromissione della memoria, disturbi dell'attenzione, parestesia, ipoestesia, sedazione, disturbi dell'equilibrio, letargia
Non comune	Sincope, stupor, mioclono, *perdita di coscienza*, iperattività psicomotoria, discinesia, capogiri posturali, tremore intenzionale, nistagmo, disturbi cognitivi, *compromissione mentale*, alterazioni del linguaggio, iporiflessia, iperestesia, sensazione di bruciore, ageusia, *malessere*
Raro	*Convulsioni*, parosmia, ipocinesia, disgrafia
Patologie dell'occhio	
Comune	Offuscamento della vista, diplopia
Non comune	Perdita della visione periferica, disturbi della vista, gonfiore oculare, disturbi del campo visivo, riduzione dell'acuità visiva, dolore oculare, astenopia, fotopsia, secchezza oculare, aumento della lacrimazione, irritazione oculare
Raro	*Perdita della vista*, *cheratite*, oscillopsia, alterata percezione della profondità visiva, midriasi, strabismo, luminosità visiva
Disturbi dell'orecchio e del labirinto	
Comune	Vertigini
Non comune	Iperacusia
Patologie cardiache	
Non comune	Tachicardia, blocco atrioventricolare di primo grado, bradicardia sinusale, *insufficienza*

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 11/10/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Classificazione sistemica organica	Effetti indesiderati
	cardiaca congestizia
Raro	*Prolungamento dell'intervallo QT*, tachicardia sinusale, aritmia sinusale
Patologie vascolari	
Non comune	Ipotensione, ipertensione, vampate di calore, rossore (flushing), sensazione di freddo a livello periferico
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	
Non comune	Dispnea, epistassi, tosse, congestione nasale, rinite, russare, secchezza nasale
Raro	*Edema polmonare*, senso di costrizione alla gola
Patologie gastrointestinali	
Comune	Vomito, *nausea*, stipsi, *diarrea*, flatulenza, distensione addominale, secchezza della bocca
Non comune	Malattia da reflusso gastroesofageo, ipersecrezione salivare, ipoestesia orale
Raro	Ascite, pancreatite, *gonfiore della lingua*, disfagia
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Non comune	Rash papulare, orticaria, iperidrosi, *prurito*
Raro	*Sindrome di Stevens-Johnson*, sudori freddi, necrolisi epidermica tossica
Patologie del sistema muscolo-scheletrico e del tessuto connettivo	
Comune	Crampi muscolari, artralgia, dolore alla schiena, dolore agli arti, spasmi del tratto cervicale
Non comune	Gonfiore della articolazioni, mialgia, contrazioni muscolari, dolore al collo , rigidità muscolare
Raro	Rabdomiolisi
Patologie renali ed urinarie	
Non comune	Incontinenza urinaria, disuria
Raro	Insufficienza renale, oliguria, *ritenzione urinaria*
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	
Comune	Disfunzione erettile
Non comune	Disfunzione sessuale, ritardo nell'eiaculazione, dismenorrea, dolore al seno
Raro	Amenorrea, secrezione mammaria, ingrandimento del seno, *ginecomastia*
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Comune	Edema periferico, edema, anomalie dell'andatura, cadute,sensazione di stato di ebbrezza, sentirsi strani, spossatezza
Non comune	Edema generalizzato, *edema facciale*, costrizione del torace, dolore, piressia, sete, brividi, astenia
Esami diagnostici	
Comune	Aumento di peso
Non comune	Aumento della creatinfosfochinasi, aumento della alanina amino transferasi, aumento dell'aspartato aminotransferasi, aumento della glicemia, riduzione della conta piastrinica, aumento della creatinina ematica, riduzione della potassiemia, riduzione di peso.
Raro	Riduzione del numero dei globuli bianchi

In alcuni pazienti, a seguito della sospensione di trattamenti a breve e a lungo termine con pregabalin sono stati osservati sintomi da astinenza. Sono state segnalate le seguenti reazioni: insonnia, cefalea, nausea, ansia, diarrea, sindrome influenzale, convulsioni, nervosismo, depressione, dolore, iperidrosi e capogiri. I pazienti devono essere informati di questa evenienza prima dell'inizio del trattamento. Per quanto riguarda l'interruzione del trattamento a lungo termine con pregabalin, i dati suggeriscono che l'incidenza e la gravità dei sintomi da

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 11/10/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

sospensione possano essere correlati alla dose.

Segnalazione di reazioni avverse sospette
La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili.

4.9 Sovradosaggio
Sintomi
Durante la fase di commercializzazione del medicinale, le reazioni avverse più comunemente osservate quando pregabalin è stato assunto a dosi superiori a quelle raccomandate hanno incluso sonnolenza, stato confusionale, agitazione e irrequietezza.
In rare occasioni, sono stati riportati casi di coma.
Trattamento
Il trattamento del sovradosaggio di pregabalin deve includere misure generali di supporto e, se necessario, può includere l'emodialisi (vedere paragrafo 4.2 Tabella 1).

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE
5.1 Proprietà farmacodinamiche
Categoria farmacoterapeutica: Antiepilettici, altri antiepilettici; codice ATC: N03AX16.
Il principio attivo, pregabalin, è un analogo (S-3-(aminometil)-5-acido metilesanoico) dell'acido gamma-aminobutirrico.
Meccanismo di azione
Pregabalin si lega alla subunità accessoria (proteina α2-δ) dei canali del calcio voltaggio-dipendenti nel sistema nervoso centrale.
Efficacia e sicurezza clinica
Dolore neuropatico
L'efficacia è stata dimostrata nei trials sulla neuropatia diabetica, sulla nevralgia post-erpetica e sulle lesioni del midollo spinale. L'efficacia non è stata studiata in altri modelli di dolore neuropatico.

Pregabalin è stato studiato in 10 trials clinici controllati, nei quali è stato somministrato 2 volte al giorno (BID) per un periodo fino a 13 settimane e 3 volte al giorno (TID) per un periodo fino a 8 settimane. Nel complesso, i profili di sicurezza e di efficacia per i regimi posologici BID e TID sono stati simili.
Negli studi clinici fino a 12 settimane su entrambi, dolore neuropatico periferico e centrale, è stata osservata una riduzione del dolore dopo una settimana di trattamento e tale riduzione si è mantenuta per tutta la durata del trattamento.
Negli studi clinici controllati sul dolore neuropatico periferico il 35 % dei pazienti trattati con pregabalin ed il 18 % di quelli in trattamento con placebo ha riportato un miglioramento del 50 % nella scala del dolore. Nei pazienti che non hanno riportato sonnolenza, questo miglioramento è stato osservato nel 33 % dei pazienti trattati con pregabalin e nel 18 % di quelli in trattamento con placebo. La percentuale di risposta per i pazienti che hanno riportato sonnolenza è stata del 48 % per i pazienti trattati con pregabalin e del 16 % per quelli trattati con placebo.
Nello studio clinico controllato sul dolore neuropatico centrale, il 22% dei pazienti trattati con Pregabalin ed il 7% di quelli che assumevano placebo hanno riportato un miglioramento del 50% nella scala del dolore.
Epilessia
Trattamento aggiuntivo
Pregabalin è stato studiato in 3 trials clinici controllati della durata di 12 settimane sia con due (BID) che con tre (TID) somministrazione giornaliere. Nel complesso, i profili di sicurezza e di efficacia per i regimi posologici BID e TID sono stati simili.
È stata osservata una riduzione nella frequenza degli attacchi epilettici entro una settimana di trattamento.
Monoterapia (Pazienti di nuova diagnosi)
Pregabalin è stato studiato in 1 trial clinico controllato della durata di 56 settimane con due somministrazioni giornaliere (BID). Pregabalin non ha mostrato non-inferiorità alla lamotrigina considerato come endpoint un periodo di 6 mesi senza attacchi epilettici. Pregabalin e lamotrigina si sono dimostrati similmente sicuri e ben tollerati.

Documento reso disponibile da AIFA il 11/10/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Disturbo d'ansia generalizzata
Pregabalin è stato studiato in 6 trial clinici controllati della durata di 4-6 settimane in uno studio su soggetti anziani della durata di 8 settimane ed in uno studio a lungo termine, con una fase di 6 mesi in doppio cieco, sulla prevenzione delle ricadute.
Entro una settimana di trattamento è stata osservata un'attenuazione dei sintomi del Disturbo d'Ansia Generalizzata della Scala di Hamilton per l'Ansia (HAM-A).
Negli studi clinici controllati (durata 4-8 settimane), il 52% dei pazienti trattati con pregabalin ed il 38% di quelli del gruppo placebo hanno riportato un miglioramento di almeno il 50% nel punteggio totale della scala HAM-A dal basale alla fine dello studio.
Nei trials controllati, in una percentuale superiore di pazienti trattati con pregabalin rispetto ai pazienti trattati placebo è stato segnalato un offuscamento della vista che si è risolto, nella maggior parte dei casi, con il proseguimento del trattamento. In oltre 3600 pazienti arruolati negli studi clinici controllati è stato effettuato un test oftalmologico (incluso il test dell'acuità visiva, l'esame formale del campo visivo e l'esame fondoscopico con pupilla dilatata). In questi pazienti, l'acuità visiva si è ridotta del 6,5% nei pazienti in trattamento con pregabalin e nel 4,8% di quelli trattati con placebo. Alterazioni del campo visivo sono state rilevate nel 12,4% dei pazienti in trattamento con pregabalin e nell'11,7% di quelli trattati con placebo. Alterazioni all'esame fondoscopico sono state osservate nell'1,7% dei pazienti in trattamento con pregabalin e nel 2,1% di quelli trattati con placebo.

5.2 Proprietà farmacocinetiche
La farmacocinetica di pregabalin allo steady-state è simile nei volontari sani, nei pazienti epilettici in trattamento con medicinali antiepilettici e nei pazienti con dolore cronico.
Assorbimento
Pregabalin viene rapidamente assorbito quando somministrato a digiuno, con concentrazioni plasmatiche di picco raggiunte entro 1 ora dalla somministrazione di una dose singola o di dosi multiple. La biodisponibilità orale di pregabalin è ≥ 90% ed è indipendente dalla dose. A seguito di somministrazioni ripetute, lo steady-state viene raggiunto entro 24-48 ore. Il tasso di assorbimento di pregabalin diminuisce quando viene somministrato insieme al cibo, con una riduzione della Cmax di circa il 25-30 % ed un ritardo nel tmax di circa 2.5 ore. Tuttavia, la somministrazione di pregabalin con il cibo non ha un effetto clinicamente significativo sull'assorbimento di pregabalin.
Distribuzione
Negli studi preclinici, è stato dimostrato che pregabalin attraversa la barriera ematoencefalica nei topi, ratti e scimmie. È stato dimostrato che pregabalin attraversa la placenta nei ratti ed è presente nel latte dei ratti che allattano. Nell'uomo, il volume apparente di distribuzione di pregabalin a seguito di somministrazione orale è di circa 0.56 l/kg. Pregabalin non si lega alle proteine plasmatiche.
Biotrasformazione
Pregabalin viene metabolizzato nell'uomo in modo trascurabile. In seguito alla somministrazione di una dose di pregabalin radiomarcato, circa il 98% della radioattività riscontrata nelle urine era presente sotto forma di farmaco immodificato. Il derivato N-metilato del pregabalin, il principale metabolita del pregabalin riscontrato nelle urine, corrisponde allo 0,9 % della dose. Negli studi preclinici, non vi è un'indicazione di racemizzazione del pregabalin S-enantiomero in R-enantiomero.
Eliminazione
Pregabalin viene eliminato dalla circolazione sistemica principalmente mediante escrezione renale sotto forma di farmaco immodificato. L'emivita media di eliminazione di pregabalin è di 6.3 ore. La clearance plasmatica e la clearance renale sono direttamente proporzionali alla clearance della creatinina (vedere paragrafo 5.2 Compromissione della funzione renale). In pazienti con ridotta funzionalità renale o sottoposti ad emodialisi è necessario un aggiustamento posologico (vedere paragrafo 4.2 Tabella 1).
Linearità/non-linearità
La farmacocinetica di pregabalin è lineare nell'ambito del range posologico giornaliero raccomandato. La variabilità nella farmacocinetica fra i soggetti è bassa (< 20%). La farmacocinetica a seguito di dosi multiple è prevedibile dai dati in dose singola. Pertanto, non è necessario un monitoraggio di routine delle concentrazioni plasmatiche di pregabalin.
Sesso
Gli studi clinici indicano che il sesso non influisce in modo clinicamente significativo sulle concentrazioni plasmatiche di pregabalin.
Compromissione renale
La clearance di pregabalin è direttamente proporzionale alla clearance della creatinina. Inoltre,

Documento reso disponibile da AIFA il 11/10/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

pregabalin viene rimosso in maniera efficace dal plasma mediante emodialisi (dopo una seduta di emodialisi di 4 ore le concentrazioni plasmatiche di pregabalin si riducono di circa il 50 %). Poiché l'eliminazione renale rappresenta la principale via di eliminazione, nei pazienti con compromissione renale è necessaria una riduzione della dose e dopo una seduta di emodiliasi è necessaria la somministrazione di una dose supplementare (vedere paragrafo 4.2 Tabella 1).

Compromissione epatica

Non sono stati condotti studi specifici di farmacocinetica in pazienti con compromissione della funzionalità epatica. Poiché pregabalin non viene metabolizzato in modo significativo e viene escreto principalmente sotto forma di farmaco immodificato nelle urine, la compromissione della funzionalità epatica non dovrebbe alterare significativamente le concentrazioni plasmatiche di pregabalin.

Anziani

La clearance di pregabalin tende a diminuire con l'aumentare dell'età. Questa riduzione nella clearance di pregabalin somministrato per via orale è in linea con le riduzioni della clearance della creatinina associate all'aumentare dell'età. In pazienti che presentano una compromissione della funzionalità renale correlata all'età può essere necessaria una riduzione della dose di pregabalin (vedere paragrafo 4.2, Tabella 1).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Sulla base di studi convenzionali di farmacologia di sicurezza nell'animale, pregabalin è stato ben tollerato alle dosi clinicamente significative. Negli studi di tossicità per somministrazioni ripetute nel ratto e nella scimmia, sono stati osservati effetti sul Sistema Nervoso Centrale inclusi ipoattività, iperattività e atassia. Nel ratto albino anziano è stato comunemente osservato un aumento di incidenza dell'atrofia retinica a seguito dell'esposizione a lungo termine al pregabalin con un'esposizione ≥ 5 volte l'esposizione media nell'uomo alle massime dosi cliniche raccomandate.

Il pregabalin non si è dimostrato teratogeno nei topi, nei ratti o nei conigli. Nei ratti e nei conigli si è verificata tossicità fetale solo con esposizioni sufficientemente al di sopra dell'esposizione nell'uomo. Negli studi di tossicità prenatale/postnatale, pregabalin ha indotto tossicità nello sviluppo della prole nei ratti ad un'esposizione > 2 volte l'esposizione umana massima raccomandata.

Effetti avversi sulla fertilità nei maschi e nelle femmine di ratto, sono stati osservati solo con esposizioni al di sopra dell'esposizione terapeutica. Gli effetti avversi negli organi riproduttivi e nei parametri dello sperma dei maschi di ratto sono reversibili e si verificano solo ad una esposizione sufficientemente al di sopra di quella terapeutica oppure sono associati ad un processo degenerativo spontaneo dell'organo riproduttivo del maschio del ratto. Pertanto gli effetti sono considerati minori o comunque non di rilevanza clinica.

Pregabalin non si è dimostrato genotossico sulla base dei risultati di una serie di test in vitro ed in vivo.

Sono stati condotti studi di carcinogenesi a due anni con pregabalin in ratti e topi. Non è stata osservata formazione di tumori nei ratti esposti a dosi fino a 24 volte superiori l'esposizione media nell'uomo alla massima dose clinica raccomandata di 600 mg/die. Nei topi, non è stato osservato un aumento di incidenza dei tumori con esposizioni simili all'esposizione media nell'uomo, ma è stato osservato un aumento di incidenza di emangiosarcoma con esposizioni più elevate. Il meccanismo non genotossico della formazione di tumori indotta da pregabalin nei topi causa alterazioni piastriniche ed un'associata proliferazione delle cellule endoteliali. Queste alterazioni piastriniche non sono state riscontrate nei ratti o nell'uomo sulla base dei dati clinici limitati a breve ed a lungo termine. Non vi è evidenza per suggerire un rischio associato nell'uomo.

Nei ratti giovani i tipi di tossicità non differiscono qualitativamente da quelli osservati nei ratti adulti. Tuttavia, i ratti giovani sono più sensibili. Alle esposizioni terapeutiche, si sono evidenziati segni clinici a carico del Sistema Nervoso Centrale di iperattività e bruxismo ed alcuni cambiamenti nella crescita (riduzione transitoria dell'aumento del peso corporeo). Sono stati osservati effetti sul ciclo mestruale con 5 volte l'esposizione terapeutica nell'uomo. Una riduzione della risposta di soprassalto agli stimoli acustici è stata osservata nei ratti giovani 1-2 settimane dopo un'esposizione 2 volte maggiore l'esposizione terapeutica umana. Nove settimane dopo l'esposizione, questo effetto non è stato più osservato.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 LISTA DEGLI ECCIPIENTI

Contenuto della capsula:

Amido pregelatinizzato

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 11/10/2022

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Talco (E553b)
Involucro della capsula:
Capsule rigide da 25 mg
Titanio diossido (E171)
Gelatina (E441)
Inchiostro di stampa nero (gommalacca (E904), ossido di ferro nero (E172), alcol N-butilico, acqua depurata, glicole propilenico (E1520), etanolo anidro, alcol isopropilico, idrossido di ammonio (E527)).
Capsule rigide da 75 mg
Titanio diossido (E171)
Gelatina (E441)
Ossido di ferro giallo (E 172)
Inchiostro di stampa nero (gommalacca (E904), ossido di ferro nero (E172), alcol N-butilico, acqua depurata, glicole propilenico (E1520), etanolo anidro, alcol isopropilico, idrossido di ammonio (E527)).
Capsule rigide da 150 mg
Titanio diossido (E171)
Gelatina (E441)
Ossido di ferro rosso (E172)
Ossido di ferro giallo (E 172)
Inchiostro di stampa nero (gommalacca (E904), ossido di ferro nero (E172), alcol N-butilico, acqua depurata, glicole propilenico (E1520), etanolo anidro, alcol isopropilico, idrossido di ammonio (E527)).
Capsule rigide da 300 mg
Titanio diossido (E171)
Gelatina (E441)
Ossido di ferro rosso (E172)
Ossido di ferro giallo (E 172)
Ossido di ferro nero (E 172)
Inchiostro da stampa bianco (gommalacca (E904), alcool disidratato, alcol isopropilico, alcol butilico, glicole propilenico (E1520), idrossido di ammonio (E527), acqua depurata, idrossido di potassio (E525), biossido di titanio (E171)).

6.2 Incompatibilità
Non applicabile.

6.3 Periodo di validità
3 anni.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione
Non conservare ad un temperatura superiore a 30°C.
Conservare il farmaco nella confezione originale per proteggerlo dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore.
Blister (PVC/PVDC/Al):
Astuccio da 14 capsule da 25 mg; da 14 o 56 capsule da 75 mg; da 14 o 56 capsule da 150 mg, da 56 capsule da 300 mg.
E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento
Nessuna particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
LABORATORIO FARMACEUTICO CT Srl - Via Dante Alighieri, 71 - 18038 Sanremo (IM)

8. NUMERO/I DELL' AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

REGALBAX 25 mg capsule rigide - 14 capsule	AIC 043664010
REGALBAX 75 mg capsule rigide - 14 capsule	AIC 043664022
REGALBAX 75 mg capsule rigide - 56 capsule	AIC 043664034
REGALBAX 150 mg capsule rigide - 14 capsule	AIC 043664046
REGALBAX 150 mg capsule rigide - 56 capsule	AIC 043664059
REGALBAX 300 mg capsule rigide - 56 capsule	AIC 043664061

Documento reso disponibile da AIFA il 11/10/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

24/11/2015

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 11/10/2022

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).