

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

PREGABALIN DOC Generici 25 mg capsule rigide.
PREGABALIN DOC Generici 50 mg capsule rigide.
PREGABALIN DOC Generici 75 mg capsule rigide.
PREGABALIN DOC Generici 100 mg capsule rigide.
PREGABALIN DOC Generici 150 mg capsule rigide.
PREGABALIN DOC Generici 200 mg capsule rigide.
PREGABALIN DOC Generici 300 mg capsule rigide.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni capsula rigida contiene 25 mg di pregabalin.
Ogni capsula rigida contiene 50 mg di pregabalin.
Ogni capsula rigida contiene 75 mg di pregabalin.
Ogni capsula rigida contiene 100 mg di pregabalin.
Ogni capsula rigida contiene 150 mg di pregabalin.
Ogni capsula rigida contiene 200 mg di pregabalin.
Ogni capsula rigida contiene 300 mg di pregabalin.

Eccipiente con effetti noti:

Ogni capsula rigida contiene anche 33,25 mg di lattosio (come monoidrato).
Ogni capsula rigida contiene anche 66,5 mg di lattosio (come monoidrato).
Ogni capsula rigida contiene anche 7,13 mg di lattosio (come monoidrato).
Ogni capsula rigida contiene anche 9,5 mg di lattosio (come monoidrato).
Ogni capsula rigida contiene anche 14,25 mg di lattosio (come monoidrato).
Ogni capsula rigida contiene anche 19 mg di lattosio (come monoidrato).
Ogni capsula rigida contiene anche 28,5 mg di lattosio (come monoidrato).

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsula rigida.

Capsule rigide, tipo 4, di color grigio chiaro, con impresso "25" con inchiostro nero sul corpo.
Capsule rigide, tipo 3, di color grigio chiaro, con impresso "50" con inchiostro nero sul corpo. Il corpo della capsula è anche marcato con una linea nera.
Capsule rigide, tipo 4, di colore rosso chiaro e grigio chiaro, con impresso "75" con inchiostro nero sul corpo.
Capsule rigide, tipo 3, di colore rosso con impresso "100" con inchiostro nero sul corpo.
Capsule rigide, tipo 2, di color grigio chiaro con impresso "150" con inchiostro nero sul corpo.
Capsule rigide, tipo 1, di colore rosso, con impresso "200" con inchiostro nero sul corpo.
Capsule rigide, tipo 0, di colore rosso e grigio chiaro, con impresso "300" con inchiostro nero sul corpo.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Dolore neuropatico

PREGABALIN DOC Generici è indicato per il trattamento del dolore neuropatico periferico e centrale negli adulti.

Epilessia

PREGABALIN DOC Generici è indicato come terapia aggiuntiva negli adulti con attacchi epilettici parziali in presenza o in assenza di generalizzazione secondaria.

Disturbo d'ansia generalizzata

PREGABALIN DOC Generici 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, dopo 1 settimana la dose può essere aumentata a 300 mg al giorno. La dose massima di 600 mg al giorno può essere raggiunta dopo un'ulteriore settimana.

Disturbo d'ansia generalizzata

La dose è 150-600 mg al giorno da somministrare 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, dopo 1 settimana la dose può essere aumentata a 300 mg al giorno. 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.

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).

Compromissione 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 (CL_{Cr}), come indicato nella Tabella 1 applicando la seguente formula:

$$CL_{Cr} \text{ (ml/min)} = \left[\frac{1,23 \times [140 - \text{età (anni)}] \times \text{peso (kg)}}{\text{Creatinina sierica } (\mu\text{mol/l)}} \right] \text{ (x 0,85 per le pazienti donne)}$$

Pregabalin viene eliminato in modo efficace dal plasma mediante emodialisi (50% del farmaco in 4 ore). Per i pazienti sottoposti ad emodialisi, la dose giornaliera 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 (CL _{Cr}) (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

Compromissione epatica

Non è necessario un aggiustamento posologico in pazienti con compromissione epatica (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di PREGABALIN DOC Generici nei bambini di età inferiore a 12 anni e negli adolescenti (12-17 anni) non è ancora stata stabilita. I dati attualmente disponibili sono descritti nei paragrafi 4.8, 5.1 e 5.2 ma non è possibile formulare una raccomandazione per la posologia.

Anziani

Nei pazienti anziani può essere necessaria una riduzione della dose di pregabalin a causa di una riduzione della funzionalità renale (vedere paragrafo 5.2).

Modo di somministrazione

PREGABALIN DOC Generici può essere assunto con o senza cibo. PREGABALIN DOC Generici è solo per uso orale.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'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 la dose 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 coscienza, 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 coscienza, 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 con 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 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.

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.

Depressione respiratoria

Si sono verificati casi di grave depressione respiratoria in relazione all'uso di pregabalin. I pazienti con funzione respiratoria compromessa, malattie respiratorie o neurologiche, compromissione renale, uso concomitante di depressori del SNC e gli anziani potrebbero presentare un rischio maggiore di manifestare questa grave reazione avversa. In questi pazienti potrebbero essere necessari aggiustamenti posologici (vedere paragrafo 4.2).

Ideazione e comportamento suicidari

Casi di ideazione e comportamento suicidari sono stati segnalati nei pazienti in trattamento con medicinali 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.

Casi di ideazione e comportamento suicidari sono stati riportati nei pazienti in trattamento con pregabalin nella fase di commercializzazione (vedere paragrafo 4.8). Uno studio epidemiologico che utilizzava un disegno di studio autocontrollato (di confronto dei periodi di trattamento con i periodi di non trattamento in uno stesso individuo) ha mostrato evidenza di un aumento del rischio di nuova insorgenza di comportamenti suicidari e morte per suicidio nei pazienti trattati con pregabalin.

Occorre pertanto comunicare ai pazienti (e ai loro caregiver) di richiedere assistenza medica qualora insorgano segni di ideazione o comportamento suicidari. I pazienti devono essere monitorati per la comparsa di segni di ideazione e comportamento suicidari e un appropriato trattamento deve essere preso in considerazione. In caso di ideazione e comportamento suicidari deve essere preso in considerazione di sospendere il trattamento con pregabalin.

Ridotta funzionalità del tratto gastrointestinale inferiore

Durante la fase di commercializzazione del medicinale sono stati segnalati 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 concomitante con oppioidi

A causa del rischio di depressione del SNC, si consiglia cautela nel prescrivere pregabalin in concomitanza con oppioidi (vedere paragrafo 4.5). In uno studio caso-controllo condotto su consumatori di oppioidi, nei pazienti che assumevano pregabalin in concomitanza con un oppioide era presente un aumentato rischio di decesso correlato agli oppioidi, rispetto all'uso di soli oppioidi (odds ratio corretto [aOR], 1,68 [IC al 95%, 1,19-2,36]). Questo aumentato rischio è stato osservato a basse dosi di pregabalin (≤ 300 mg, aOR 1.52 [95% CI, 1.04 – 2.22]) ed era presente un trend per un maggiore rischio a dosi elevate di pregabalin (> 300 mg, aOR 2.51 [95% CI 1.24 – 5.06]).

Uso improprio, abuso potenziale, o dipendenza

Pregabalin può causare dipendenza da farmaci, che può verificarsi a dosi terapeutiche. Sono stati segnalati casi di abuso e uso improprio. Pazienti con storia di abuso di sostanze possono essere a più alto rischio di uso improprio, abuso e dipendenza da pregabalin, pertanto pregabalin deve essere usato con cautela in tali pazienti. Prima di prescrivere pregabalin, deve essere valutato attentamente il rischio per il paziente di uso improprio, abuso o dipendenza.

I pazienti trattati con pregabalin devono essere monitorati per la possibile insorgenza di sintomi di uso improprio, abuso o dipendenza da pregabalin, come sviluppo di tolleranza, aumento della dose e comportamento di ricerca compulsiva del farmaco.

Sintomi da astinenza

A seguito dell'interruzione 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. Il verificarsi di sintomi da astinenza dopo l'interruzione di pregabalin può indicare dipendenza da farmaco (vedere paragrafo 4.8). Il paziente deve esserne informato all'inizio del trattamento. Se pregabalin deve essere interrotto, si raccomanda di farlo gradualmente nell'arco di almeno 1 settimana indipendentemente dall'indicazione (vedere paragrafo 4.2).

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 severità dei sintomi da sospensione possano essere correlati alla dose.

Encefalopatia

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

Donne in età fertile/Contracezione

L'uso di PREGABALIN DOC Generici nel primo trimestre di gravidanza può causare malformazioni congenite maggiori nel nascituro. Pregabalin non deve essere usato durante la gravidanza a meno che il beneficio per la madre non superi chiaramente il potenziale rischio per il feto. Le donne in età fertile devono usare misure contraccettive efficaci durante il trattamento (vedere paragrafo 4.6).

Intolleranza al lattosio

PREGABALIN DOC Generici contiene lattosio monoidrato. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'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*.

Medicinali con effetto sul sistema nervoso centrale

Pregabalin può potenziare gli effetti di etanolo e lorazepam.

Durante la fase di commercializzazione del medicinale sono stati segnalati casi di insufficienza respiratoria, coma e decessi in pazienti in trattamento con pregabalin e oppioidi e/o altri medicinali che deprimono il sistema nervoso centrale (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. Studi di interazione sono stati condotti solo negli adulti.

4.6 Fertilità, gravidanza ed allattamento

Donne in età fertile/ Contraccezione

Le donne in età fertile devono usare misure contraccettive efficaci durante il trattamento (vedere paragrafo 4.4).

Gravidanza

Studi condotti sull'animale hanno dimostrato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

È stato dimostrato che pregabalin attraversa la placenta nei ratti (vedere paragrafo 5.2). Pregabalin può attraversare la placenta umana.

Malformazioni congenite maggiori

I dati di uno studio osservazionale nei Paesi nordici su oltre 2.700 gravidanze esposte a pregabalin nel primo trimestre hanno mostrato una più alta prevalenza di malformazioni congenite maggiori (MCM) tra la popolazione pediatrica (bambini vivi o nati morti) esposta a pregabalin rispetto alla popolazione non esposta (5,9% vs 4,1%).

Il rischio di MCM nella popolazione pediatrica esposta a pregabalin nel primo trimestre è risultato leggermente superiore rispetto alla popolazione non esposta (rapporto di prevalenza aggiustato e intervallo di

confidenza al 95%: 1,14 (0,96 – 1,35)), e rispetto alla popolazione esposta a lamotrigina (1,29 (1,01 – 1,65)) o a duloxetina (1,39 (1,07 – 1,82)).

Le analisi su malformazioni specifiche hanno mostrato rischi maggiori di malformazioni del sistema nervoso, oculari, schisi oro-facciali, malformazioni urinarie e malformazioni genitali, ma i numeri erano piccoli e le stime imprecise.

PREGABALIN DOC Generici non deve essere utilizzato durante la gravidanza a meno che non sia chiaramente necessario (se il beneficio per la madre è chiaramente superiore al potenziale rischio per il feto).

Allattamento

Pregabalin è escreto nel latte materno (vedere paragrafo 5.2). L'effetto di pregabalin su neonati/lattanti è sconosciuto. Si deve decidere se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia con pregabalin tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

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

PREGABALIN DOC Generici può avere un'influenza minima o moderata sulla capacità di guidare e usare macchinari.

PREGABALIN DOC Generici 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 controllati in doppio cieco 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 2 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 ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati

disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine di gravità decrescente.

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

Tabella 2. Reazioni avverse con pregabalin

Classificazione per sistemi e organi	Reazioni avverse
Infezioni e infestazioni Comune	Rinofaringite
Patologie del sistema emolinfopoietico Non comune	Neutropenia
Disturbi del sistema immunitario Non comune Raro	Ipersensibilità Angioedema, reazione allergica
Disturbi del metabolismo e della nutrizione Comune Non comune	Aumento dell'appetito Anoressia, ipoglicemia
Disturbi psichiatrici Comune Non comune Raro Non nota	Euforia, confusione, irritabilità, disorientamento, insonnia, riduzione della libido 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 Disinibizione, comportamento suicidario, ideazione suicidaria <i>Dipendenza da farmaco</i>

<p>Patologie del sistema nervoso</p> <p>Molto comune Comune</p> <p>Non comune</p> <p>Raro</p>	<p>Capogiri, sonnolenza, cefalea Atassia, coordinazione alterata, tremori, disartria, amnesia, compromissione della memoria, disturbi dell'attenzione, parestesia, ipoestesia, sedazione, disturbi dell'equilibrio, letargia Sincope, stupor, mioclono, perdita di coscienza, iperattività psicomotoria, discinesia, capogiri posturali, tremore intenzionale, nistagmo, disturbi cognitivi, compromissione mentale, alterazioni del linguaggio, iporeflessia, iperestesia, sensazione di bruciore, ageusia, malessere Convulsioni, parosmia, ipocinesia, disgrafia, parkinsonismo</p>
<p>Patologie dell'occhio</p> <p>Comune Non comune</p> <p>Raro</p>	<p>Offuscamento della vista, diplopia 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 Perdita della vista, cheratite, oscillopsia, alterata percezione della profondità visiva, midriasi, strabismo, luminosità visiva</p>
<p>Patologie dell'orecchio e del labirinto</p> <p>Comune Non comune</p>	<p>Vertigini Iperacusia</p>
<p>Patologie cardiache</p> <p>Non comune</p> <p>Raro</p>	<p>Tachicardia, blocco atrioventricolare di primo grado, bradicardia sinusale, insufficienza cardiaca congestizia Prolungamento dell'intervallo QT, tachicardia sinusale, aritmia sinusale</p>
<p>Patologie vascolari</p> <p>Non comune</p>	<p>Ipotensione, ipertensione, vampate di calore, rossore (flushing), sensazione di freddo a livello periferico</p>
<p>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</p> <p>Non comune</p> <p>Raro</p> <p>Non nota</p>	<p>Dispnea, epistassi, tosse, congestione nasale, rinite, russare, secchezza nasale Edema polmonare, senso di costrizione alla gola Depressione respiratoria</p>

<p>Patologie gastrointestinali Comune</p> <p>Non comune</p> <p>Raro</p>	<p>Vomito, nausea, stipsi, diarrea, flatulenza, distensione addominale, secchezza della bocca</p> <p>Malattia da reflusso gastroesofageo, ipersecrezione salivare, ipoestesia orale</p> <p>Ascite, pancreatite, gonfiore della lingua, disfagia</p>
<p>Patologie epatobiliari Non comune</p> <p>Raro</p> <p>Molto raro</p>	<p>Enzimi del fegato elevati*</p> <p>Ittero</p> <p>Insufficienza epatica, epatite</p>
<p>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo Non comune</p> <p>Raro</p>	<p>Eruzione cutanea papulare, orticaria, iperidrosi, <i>prurito</i></p> <p><i>Sindrome di Stevens-Johnson</i>, sudori freddi, necrolisi epidermica tossica</p>
<p>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo Comune</p> <p>Non comune</p> <p>Raro</p>	<p>Crampi muscolari, artralgia, dolore alla schiena, dolore agli arti, spasmi del tratto cervicale</p> <p>Gonfiore delle articolazioni, mialgia, contrazioni muscolari, dolore al collo</p> <p>rigidità muscolare</p> <p>Rabdomiolisi</p>
<p>Patologie renali e urinarie Non comune</p> <p>Raro</p>	<p>Incontinenza urinaria, disuria</p> <p>Insufficienza renale, oliguria, ritenzione urinaria</p>
<p>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella Comune</p> <p>Non comune</p> <p>Raro</p>	<p>Disfunzione erettile</p> <p>Disfunzione sessuale, ritardo nell'eiaculazione, dismenorrea, dolore al seno</p> <p>Amenorrea, secrezione mammaria, ingrandimento del seno, ginecomastia</p>
<p>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione Comune</p> <p>Non comune</p>	<p>Edema periferico, edema, anomalie dell'andatura, cadute, sensazione di ubriachezza, sentirsi strani, spossatezza</p> <p>Edema generalizzato, edema facciale, costrizione del torace, dolore, piressia, sete, brividi, astenia</p>
<p>Esami diagnostici Comune</p> <p>Non comune</p>	<p>Aumento di peso</p> <p>Aumento della creatinfosfochinasi, aumento della glicemia, riduzione della conta piastrinica, aumento della creatinina ematica, riduzione della potassiemia, riduzione di peso</p>

Raro	Riduzione del numero dei globuli bianchi
------	--

* Alanina aminotransferasi aumentata (ALT) e aspartato aminotransferasi aumentata (AST).

A seguito della sospensione di trattamenti a breve e a lungo termine con pregabalin sono stati osservati sintomi da sospensione. Sono state segnalate le seguenti reazioni: insonnia, cefalea, nausea, ansia, diarrea, sindrome influenzale, convulsioni, nervosismo, depressione, dolore, iperidrosi e capogiri. Questi sintomi possono indicare una dipendenza da farmaco. 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 severità dei sintomi da sospensione possano essere correlati alla dose (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Popolazione pediatrica

Il profilo di sicurezza di pregabalin osservato in cinque studi pediatrici in pazienti con crisi epilettiche parziali con o senza generalizzazione secondaria (studio di sicurezza ed efficacia di 12 settimane in pazienti di età compresa tra 4 e 16 anni, n=295; studio di sicurezza ed efficacia di 14 giorni in pazienti di età compresa tra 1 mese e meno di 4 anni, n=175; studio di farmacocinetica e tollerabilità, n=65 e due studi di estensione in aperto di 1 anno per la sicurezza, n=54 e n=431) era simile a quello osservato negli studi sugli adulti in pazienti con epilessia. Gli eventi avversi più comuni osservati nello studio di 12 settimane con il trattamento con pregabalin sono stati sonnolenza, ipertensione, infezione delle vie respiratorie superiori, appetito aumentato, peso aumentato e nasofaringite. Gli eventi avversi più comuni osservati nello studio di 14 giorni con il trattamento con pregabalin sono stati sonnolenza, infezione delle vie respiratorie superiori e ipertensione (vedere paragrafi 4.2, 5.1 e 5.2)

Segnalazione delle 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 <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>

4.9 Sovradosaggio

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. Sono state segnalate anche crisi epilettiche.

In rare occasioni, sono stati segnalati casi di coma.

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 d'azione

Pregabalin si lega alla subunità accessoria (proteina $\alpha_2\text{-}\delta$) dei canali del calcio voltaggio-dipendenti nel sistema nervoso centrale.

Efficacia e sicurezza clinica

Dolore neuropatico

L'efficacia è stata dimostrata in studi 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 studi 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 per il dolore neuropatico sia periferico che 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 studi clinici controllati della durata di 12 settimane sia con somministrazione BID che TID. Nel complesso, i profili di sicurezza e di efficacia per i regimi di somministrazione BID o TID sono stati simili.

È stata osservata una riduzione nella frequenza degli attacchi epilettici entro una settimana di trattamento.

Popolazione pediatrica

L'efficacia e la sicurezza di pregabalin come trattamento aggiuntivo per l'epilessia nei pazienti pediatrici di età inferiore ai 12 anni e negli adolescenti non sono state stabilite. Gli eventi avversi osservati in uno studio di farmacocinetica e tollerabilità nel quale sono stati arruolati pazienti di età compresa tra 3 mesi e 16 anni (n=65) con crisi epilettiche parziali erano simili a quelli osservati negli adulti. I risultati di uno studio controllato con placebo di 12 settimane di 295 pazienti pediatrici di età compresa tra 4 e 16 anni e di uno studio controllato con placebo di 14 giorni di 175 pazienti pediatrici di età compresa tra 1 mese e meno di 4 anni eseguito per valutare l'efficacia e la sicurezza di pregabalin come terapia aggiuntiva per il trattamento di crisi epilettiche parziali e di due studi di sicurezza in aperto di 1 anno, condotti rispettivamente in 54 e 431 pazienti pediatrici di età compresa tra 3 mesi e 16 anni, con epilessia, indicano che gli eventi avversi di

piressia e infezioni delle vie respiratorie superiori sono stati osservati con maggiore frequenza rispetto agli studi condotti negli adulti in pazienti con epilessia (vedere paragrafi 4.2, 4.8 e 5.2).

Nello studio di 12 settimane, controllato con placebo pazienti pediatriche (di età compresa tra 4 e 16 anni) sono stati assegnati a pregabalin 2,5 mg/kg/die (massimo 150 mg/die), pregabalin 10 mg/kg/die (massimo 600 mg/die) o placebo. La percentuale dei soggetti con una riduzione di almeno il 50% dell'insorgenza di attacchi epilettici parziali, rispetto al basale è stato del 40,6% dei soggetti trattati con pregabalin 10 mg/kg/die ($p=0,0068$ versus placebo), del 29,1% dei soggetti trattati con pregabalin 2,5 mg/kg/die ($p=0,2600$ versus placebo), e del 22,6% di quelli che hanno ricevuto il placebo.

Nello studio di 14 giorni controllato con placebo, pazienti pediatriche (di età compresa tra 1 mese e meno di 4 anni) sono stati assegnati a pregabalin 7 mg/kg/die, pregabalin 14 mg/kg/die o placebo. La frequenza degli attacchi epilettici mediana in 24 ore al basale e alla visita finale è stata di 4,7 e 3,8 per pregabalin 7 mg/kg/die, 5,4 e 1,4 per pregabalin 14 mg/kg/die e 2,9 e 2,3 per placebo, rispettivamente. Pregabalin 14 mg/kg/die ha significativamente ridotto la frequenza trasformata logaritmicamente degli attacchi epilettici parziali rispetto al placebo ($p=0,0223$); pregabalin 7 mg/kg/die non ha mostrato alcun miglioramento rispetto al placebo.

In uno studio di 12 settimane controllato con placebo in soggetti con crisi tonico-cloniche generalizzate primarie (PGTC), a 219 soggetti (di età compresa tra 5 e 65 anni, di cui 66 di età compresa tra 5 e 16 anni) pregabalin 5 mg/kg/die (massimo 300 mg/die), 10 mg/kg/die (massimo 600 mg/die) o placebo, come terapia aggiuntiva. La percentuale di soggetti con una riduzione di almeno il 50% della frequenza di crisi PGTC è stata rispettivamente del 41,3%, 38,9% e 41,7% per pregabalin 5 mg/kg/die, pregabalin 10 mg/kg/die e placebo.

Monoterapia (Pazienti di nuova diagnosi)

Pregabalin è stato studiato in 1 studio clinico controllato della durata di 56 settimane con somministrazione 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.

Disturbo d'Ansia Generalizzata

Pregabalin è stato studiato in 6 trials 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.

In studi clinici controllati, una percentuale superiore di pazienti trattati con pregabalin rispetto ai pazienti trattati con placebo ha segnalato 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 $\geq 90\%$ 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 C_{max} di circa il 25-30 % ed un ritardo nel t_{max} 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 stata un'indicazione di racemizzazione del pregabalin S-enantiomero in R-enantiomero.

Eliminazione

Pregabalin viene eliminato dalla circolazione principalmente attraverso 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 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, 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 emodialisi 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.

Popolazione pediatrica

La farmacocinetica di pregabalin è stata valutata in uno studio di farmacocinetica e tollerabilità in pazienti pediatrici con epilessia (fasce d'età: da 1 a 23 mesi, da 2 a 6 anni, da 7 a 11 anni e da 12 a 16 anni) a livelli di dose di 2,5, 5, 10 e 15 mg/kg/die.

Dopo la somministrazione orale di pregabalin a pazienti pediatrici a digiuno, in generale, il tempo per raggiungere la concentrazione plasmatica di picco era simile in tutte le fasce d'età ed era compreso tra 0,5 ore e 2 ore dopo la dose.

I parametri di C_{max} e AUC di pregabalin aumentavano in modo lineare con l'incremento della dose in ciascuna fascia d'età. L'AUC risultava ridotta del 30% nei pazienti pediatrici di peso inferiore a 30 kg, a causa di un aumento del 43% della clearance corretta per il peso corporeo per questi pazienti in confronto ai pazienti di peso ≥ 30 kg.

L'emivita terminale di pregabalin era in media di circa 3-4 ore nei pazienti pediatrici fino ai 6 anni di età e di 4-6 ore in quelli di età pari e superiore ai 7 anni.

L'analisi di farmacocinetica sulla popolazione ha mostrato che la clearance della creatinina era una covariata significativa della clearance di pregabalin somministrato per via orale, il peso corporeo era una covariata significativa del volume di distribuzione orale apparente di pregabalin e queste correlazioni erano simili nei pazienti pediatrici e adulti.

La farmacocinetica di pregabalin nei pazienti di età inferiore ai 3 mesi non è stata studiata (vedere paragrafi 4.2, 4.8 e 5.1).

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).

Madri che allattano al seno

La farmacocinetica di pregabalin alla dose di 150 mg somministrato ogni 12 ore (dose giornaliera di 300 mg) è stata valutata in 10 donne che allattavano ad almeno 12 settimane dal parto. L'allattamento ha influito poco o nulla sulla farmacocinetica di pregabalin. Pregabalin è stato escreto nel latte materno con concentrazioni medie allo stato stazionario pari al 76% circa di quelle del plasma materno. La dose stimata nei neonati allattati al seno (presupponendo un consumo medio di latte di 150 ml/kg/die) di donne in trattamento con 300 mg/die o la dose massima di 600 mg/die sarebbe rispettivamente di 0,31 o 0,62 mg/kg/die. Queste dosi stimate corrispondono a circa il 7% della dose materna totale giornaliera in termini di mg/kg.

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.

Pregabalin non si è dimostrato teratogeno nel topo, nel ratto o nel coniglio. 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 sufficientemente 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 al di sopra di quella terapeutica oppure sono associati ad un processo degenerativo spontaneo dell'organo riproduttivo del maschio del ratto. Tuttavia 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 Elenco degli eccipienti

Contenuto della capsula

Lattosio monoidrato

Amido di mais

Talco

Opercolo della capsula

Gelatina

Titanio diossido (E171)

capsule da 25, 50, 75, 150 e 300 mg: ferro ossido nero (E172)

capsule da 75, 100, 200 e 300 mg: ferro ossido rosso (E172), ferro ossido giallo (E172)

Inchiostro

Gommalacca

Ferro ossido nero (E172)

Glicole propilenico

Ammonio idrossido

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in PVC/Alluminio in una scatola di cartone.

PREGABALIN DOC Generici 25 mg capsule rigide: una confezione da 14 capsule contenente un blister.

PREGABALIN DOC Generici 50 mg capsule rigide: una confezione da 21 capsule contenente un blister.

PREGABALIN DOC Generici 75 mg capsule rigide: una confezione da 14 capsule contenente un blister e una confezione da 56 capsule contenente 4 blister da 14 capsule.

PREGABALIN DOC Generici 100 mg capsule rigide: una confezione da 21 capsule contenente un blister.

PREGABALIN DOC Generici 150 mg capsule rigide: una confezione da 14 capsule contenente un blister e una confezione da 56 capsule contenente 4 blister da 14 capsule.

PREGABALIN DOC Generici 200 mg capsule rigide: una confezione da 21 capsule contenente un blister.

PREGABALIN DOC Generici 300 mg capsule rigide: una confezione contenente 56 capsule contenente 4 blister da 14 capsule.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

DOC Generici Srl – via Turati 40 – 20121 Milano – Italia.

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

043674011 - 25 mg capsule rigide - 14 capsule in blister PVC/Al

043674023 - 50 mg capsule rigide - 21 capsule in blister PVC/Al
043674035 - 75 mg capsule rigide - 14 capsule in blister PVC/Al
043674047 - 75 mg capsule rigide - 56 capsule in blister PVC/Al
043674050 - 100 mg capsule rigide - 21 capsule in blister PVC/Al
043674062 - 150 mg capsule rigide - 14 capsule in blister PVC/Al
043674074 - 150 mg capsule rigide - 56 capsule in blister PVC/Al
043674086 - 200 mg capsule rigide - 21 capsule in blister PVC/Al
043674098 - 300 mg capsule rigide - 56 capsule in blister PVC/Al

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: Agosto 2015

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco