

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Pregabalin TecniGen 25 mg capsule rigide  
Pregabalin TecniGen 50 mg capsule rigide  
Pregabalin TecniGen 75 mg capsule rigide  
Pregabalin TecniGen 100 mg capsule rigide  
Pregabalin TecniGen 150 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

#### Eccipienti con effetti noti

Ogni capsula rigida da 25 mg contiene anche 35 mg di lattosio monoidrato.  
Ogni capsula rigida da 50 mg contiene anche 70 mg di lattosio monoidrato  
Ogni capsula rigida da 75 mg contiene anche 10 mg di lattosio monoidrato  
Ogni capsula rigida da 100 mg contiene anche 13.33 mg di lattosio monoidrato  
Ogni capsula rigida da 150 mg contiene anche 20 mg di lattosio monoidrato  
Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Capsula rigida.

25 mg: Capsula rigida con corpo bianco e cappuccio bianco.  
50 mg: Capsula rigida con corpo bianco e cappuccio bianco.  
75 mg: Capsula rigida con corpo bianco e cappuccio rosso.  
100 mg: Capsula rigida con corpo rosso e cappuccio rosso.  
150 mg: Capsula rigida con corpo bianco e cappuccio bianco.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

##### Dolore neuropatico

Pregabalin TecniGen è indicato per il trattamento del dolore neuropatico periferico e centrale negli adulti.

##### Epilessia

Pregabalin TecniGen è indicato come terapia aggiuntiva negli adulti con attacchi epilettici parziali in presenza o in assenza di generalizzazione secondaria.

##### Disturbo d'Ansia Generalizzata

Pregabalin TecniGen 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 600mg 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 immutato. 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<sub>Cr</sub>), come indicato nella Tabella 1 applicando la seguente formula:

$$1,23 \times [140 - \text{età(anni)}] \times \text{peso(kg)} \div \text{CL}_{Cr}(\text{ml/min}) = \frac{\text{Creatinina sierica}(\square \text{mol/l})}{\text{Creatinina sierica}(\square \text{mol/l})} \quad (\times 0,85 \text{ per le pazienti donne})$$

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 (CL <sub>Cr</sub> ) (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 <sup>†</sup>

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

<sup>†</sup> 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 nei bambini di età inferiore a 12 anni e negli adolescenti (12-17 anni di età) 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 TecniGen può essere assunto con o senza cibo.

Pregabalin TecniGen 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**

#### 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

Negli studi clinici 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.

### Sintomi da astinenza

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.

### 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 l'indicazione neuropatica. Pregabalin deve essere utilizzato con cautela in questi pazienti. La sospensione del trattamento con Pregabalin può risolvere questa condizione.

Treatmento 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 suicidari

Casi di ideazione e comportamento suicidari sono stati riportati nei pazienti in trattamento con medicinali antiepilettici nelle loro diverse indicazioni. Una meta-analisi di studi clinici 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 comportamento suicidari e un appropriato trattamento deve essere preso in considerazione. I pazienti (e coloro che se ne prendono cura) devono essere avvisati di consultare il medico per consiglio nel caso in cui emergano segni di ideazione o 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 o dipendenza

Sono stati segnalati casi di uso improprio, abuso e dipendenza. È necessario fare attenzione in pazienti

con storia di abuso di sostanze e il paziente deve essere monitorato per la possibile insorgenza di sintomi di uso improprio, abuso o 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.

#### Intolleranza al lattosio

Pregabalin TecniGen contiene lattosio monoidrato. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di Lapp 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 nella 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, acidovalproico, 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 *stato stazionario*.

#### Prodotti medicinali con effetto sul sistema nervoso centrale

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 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 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 sono disponibili dati adeguati sull'uso di Pregabalin in donne in gravidanza.

Studi condotti sull'animale hanno dimostrato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Non è noto il potenziale rischio per l'uomo. Pregabalin TecniGen 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 sulle donne in età fertile.

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 TecniGen può avere un'influenza minima o moderata sulla capacità di guidare e usare macchinari. Pregabalin TecniGen 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 ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100, < 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1.000, < 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10.000, < 1/1.000$ ), molto raro ( $\leq 1/10.000$ ), 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 da pregabalin**

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Reazioni avverse</b>
<b>Infezioni ed infestazioni</b>	
Comune	Rinofaringite
<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>	
Non comune	Neutropenia
<b>Disturbi del sistema immunitario</b>	

Non comune Raro	Ipersensibilità Angioedema, reazione allergica
<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b> Comune Non comune	Aumento dell'appetito Anoressia, ipoglicemia
<b>Disturbi psichiatrici</b> Comune  Non comune  Raro	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
<b>Patologie del sistema nervoso</b> Molto comune Comune  Non comune  Raro	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, iporefflessia, iperestesia, sensazione di bruciore, ageusia, malessere Convulsioni, parosmia, ipocinesia, disgrafia
<b>Patologie dell'occhio</b> Comune Non comune  Raro	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
<b>Patologie dell'orecchio e del labirinto</b> Comune Non comune	Vertigini Iperacusia
<b>Patologie cardiache</b> Non comune  Raro	Tachicardia, blocco atrioventricolare di primo grado, bradicardia sinusale, insufficienza cardiaca congestizia Prolungamento dell'intervallo QT, tachicardia sinusale, aritmia sinusale
<b>Patologie vascolari</b> Non comune	Ipotensione, ipertensione, vampate di calore, rossore (flushing), sensazione di freddo a livello periferico
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b> Non comune  Raro	Dispnea, epistassi, tosse, congestione nasale, rinite, russare, secchezza nasale Edema polmonare, senso di costrizione alla gola
<b>Patologie gastrointestinali</b> Comune	Vomito, nausea, stipsi, diarrea, flatulenza,

Non comune	distensione addominale, secchezza della bocca
Raro	Malattia da reflusso gastroesofageo, ipersecrezione salivare, ipoestesia orale Ascite, pancreatite, gonfiore della lingua, disfagia
<b>Patologie epatobiliari</b>	
Non comune	Enzimi del fegato elevati*
Raro	Ittero
Molto raro	Insufficienza epatica, epatite
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>	
Non comune	Rash papulare, orticaria, iperidrosi, <i>prurito</i>
Raro	Sindrome di Stevens-Johnson, sudori freddi
<b>Patologie dell'apparato muscoloscheletrico e tessuto connettivo</b>	
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
<b>Patologie renali e urinarie</b>	
Non comune	Incontinenza urinaria, disuria
Raro	Insufficienza renale, oliguria, ritenzione urinaria
<b>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</b>	
Comune	Disfunzione erettile
Non comune	Disfunzione sessuale, ritardo nell'ejaculazione, dismenorrea, dolore al seno
Raro	Amenorrea, secrezione mammaria, ingrandimento del seno, ginecomastia
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>	
Comune	Edema periferico, edema, anomalie dell'andatura, cadute, sensazione di ebbrezza, sentirsi strani, spossatezza
Non comune	Edema generalizzato, edema facciale costrizione del torace, dolore, ipertensione, sete, brividi, astenia
<b>Esami diagnostici</b>	
Comune	Aumento di peso
Non comune	Aumento della creatininfosfochinasi, aumento della glicemia, riduzione della conta piastrinica, aumento della creatinina ematica, riduzione della potassiemia, riduzione di peso
Raro	Riduzione del numero dei globuli bianchi

\* Aumento della alanina amino transferasi (ALT), aumento dell'aspartato aminotransferasi (AST).  
In alcuni pazienti, 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, indicativi di dipendenza fisica. 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 sospensione possano essere correlati alla dose.

#### Popolazione pediatrica

Il profilo di sicurezza di pregabalin osservato in due studi pediatrici (studio di farmacocinetica e tollerabilità, n=65; studio di estensione in aperto di 1 anno per la sicurezza, n=54) era simile a quello osservato negli studi sugli adulti (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 [www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa](http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa).

#### 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 riportate anche crisi convulsive.

In rare occasioni, sono stati riportati casi di coma.

Il trattamento del sovradosaggio di Pregabalin deve includere misure generali di supporto, 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-acidometilesanoico] dell'acidogamma-aminobutirrico.

##### Meccanismo d'azione

Pregabalin si lega alla subunità accessoria (proteina  $\alpha 2-\delta$ ) 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 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 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) erano simili a quelli osservati negli adulti. I risultati di uno studio di sicurezza in aperto di 1 anno, condotto in 54 pazienti pediatrici di età compresa tra 3 mesi e 16 anni, con epilessia, indicano che gli eventi avversi di ipertensione e infezioni delle vie respiratorie superiori sono stati osservati con maggiore frequenza rispetto agli studi condotti negli adulti (vedere paragrafi 4.2, 4.8 e 5.2).

#### 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 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 ed 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  $\approx$  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<sub>max</sub> di circa il 25-30 % ed un ritardo nel t<sub>max</sub> 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 di Pregabalin 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<sub>max</sub> 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  $\geq 30$  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 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 per il neonato dal latte materno (presupponendo un consumo medio di latte di 150 ml/kg/die) di donne trattate con 300 mg/die o con la dose massima di 600 mg/die sarebbe rispettivamente di 0,31 o 0,62 mg/kg/die. Queste dosi stimate corrispondono al 7% circa della dose giornaliera materna totale 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 600mg/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**

#### **Pregabalin TecniGen 25 mg, 50 mg, 150 mg capsule rigide**

##### Contenuto delle capsule:

Lattosio monoidrato  
Amido di mais  
Talco

##### Cappuccio delle capsule:

Gelatina  
Diossido di titanio (E171)

##### Corpo delle capsule:

Gelatina  
Diossido di titanio (E171)

#### **Pregabalin TecniGen 75 mg capsule rigide**

##### Contenuto delle capsule:

Lattosio monoidrato  
Amido di mais  
Talco

##### Cappuccio delle capsule:

Gelatina  
Diossido di titanio (E171)  
Eritrosina, FD&C Rosso 3  
Ossido di ferro giallo (E172)  
Ossido di ferro rosso (E172)

##### Corpo delle capsule:

Gelatina  
Diossido di titanio (E171)

#### **Pregabalin TecniGen 100 mg capsule rigide**

##### Contenuto delle capsule:

Lattosio monoidrato  
Amido di mais  
Talco

##### Cappuccio delle capsule:

Gelatina  
Diossido di titanio (E171)  
Eritrosina, FD&C Rosso 3  
Ossido di ferro giallo (E172)  
Ossido di ferro rosso (E172)

Corpo delle capsule:

Gelatina  
Diossido di titanio (E171)  
Eritrosina, FD&C Rosso 3  
Ossido di ferro giallo (E172)  
Ossido di ferro rosso (E172)

## 6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

## 6.3 Periodo di validità

3 anni.

## 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna speciale condizione di conservazione.

## 6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in PVC/PE/PVdC+Alluminio/PVdC contenenti 14 capsule rigide  
Blister in PVC/PE/PVdC+Alluminio/PVdC contenenti 21 capsule rigide  
Blister in PVC/PE/PVdC+Alluminio/PVdC contenenti 14 e 56 capsule rigide  
Blister in PVC/PE/PVdC+Alluminio/PVdC contenenti 21 capsule rigide  
Blister in PVC/PE/PVdC+Alluminio/PVdC contenenti 14 e 56 capsule rigide

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente

## 7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

TECNIGEN S.r.l.  
Via Galileo Galilei, 40  
20092 Cinisello Balsamo (MI), Italia

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

043719018 - "25 MG CAPSULE RIGIDE" 14 CAPSULE IN BLISTER PVC/PE/PVDC/AL/PVDC  
043719020 - "50 MG CAPSULE RIGIDE" 21 CAPSULE IN BLISTER PVC/PE/PVDC/AL/PVDC  
043719032 - "75 MG CAPSULE RIGIDE" 14 CAPSULE IN BLISTER PVC/PE/PVDC/AL/PVDC  
043719044 - "75 MG CAPSULE RIGIDE" 56 CAPSULE IN BLISTER PVC/PE/PVDC/AL/PVDC  
043719057 - "100 MG CAPSULE RIGIDE" 21 CAPSULE IN BLISTER PVC/PE/PVDC/AL/PVDC  
043719069 - "150 MG CAPSULE RIGIDE" 14 CAPSULE IN BLISTER PVC/PE/PVDC/AL/PVDC

043719071 - "150 MG CAPSULE RIGIDE" 56 CAPSULE IN BLISTER PVC/PE/PVDC/AL/PVDC

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Prima autorizzazione: 26 gennaio 2016

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Agenzia Italiana del Farmaco