

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Gabex 25 mg capsule rigide
Gabex 50 mg capsule rigide
Gabex 75 mg capsule rigide
Gabex 100 mg capsule rigide
Gabex 150 mg capsule rigide
Gabex 200 mg capsule rigide
Gabex 225 mg capsule rigide
Gabex 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 225 mg di pregabalin.
Ogni capsula rigida contiene 300 mg di pregabalin.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsule rigide.

Le capsule da 25 mg sono bianche, di dimensione 4 (14,5 mm), con impresso "PGB 25" sul corpo con inchiostro nero.

Le capsule da 50 mg sono bianche, di dimensione 3 (16 mm), con impresso "PGB 50" sul corpo con inchiostro nero. Sul corpo è anche impressa una linea circolare nera.

Le capsule da 75 mg sono bianche e arancio, di dimensione 4 (14,5 mm), con impresso "PGB 75" sul corpo con inchiostro nero.

Le capsule da 100 mg sono arancio, di dimensione 3 (16 mm), con impresso "PGB 100" sul corpo con inchiostro nero.

Le capsule da 150 mg sono bianche, di dimensione 2 (18 mm), con impresso "PGB 150" sul corpo con inchiostro nero.

Le capsule da 200 mg sono arancio chiaro, di dimensione 1 (19,5 mm), con impresso "PGB 200" sul corpo con inchiostro nero.

Le capsule da 225 mg sono bianche e arancio chiaro, di dimensione 1 (19,5 mm), con impresso "PGB 225" sul corpo con inchiostro nero.

Le capsule da 300 mg sono bianche e arancio, di dimensione 0 (21,5 mm), con impresso "PGB 300" sul corpo con inchiostro nero.

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

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 _{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 dosi divise

BID = Due dosi divise

* La dose totale giornaliera (mg/die) deve essere suddivisa come indicato dal regime posologico per ottenere mg/dose

+ La dose supplementare è una singola dose aggiuntiva.

Pazienti con 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 Gabex nei bambini di età inferiore a 12 anni e negli adolescenti (12-17 anni) non è ancora stata stabilita. I dati al momento disponibili sono riportati nel paragrafo 4.8, 5.1 e 5.2, ma non può essere fatta alcuna raccomandazione riguardante la posologia.

Popolazione anziana (al di sopra di 65 anni)

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

Modo di somministrazione

Gabex può essere assunto con o senza cibo.

Gabex 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 di 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 nella fase di commercializzazione 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 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 per mantenere la monoterapia con pregabalin.

Sintomi di 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 l'uso di pregabalin o subito dopo l'interruzione di pregabalin, 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 sono stati segnalati casi di insufficienza cardiaca congestizia in alcuni pazienti in trattamento con pregabalin. Queste reazioni si osservano principalmente in pazienti anziani con compromissione cardiovascolare durante il 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 reazione.

Trattamento del dolore neuropatico centrale dovuto ad una lesione del midollo spinale

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

Ideazione e comportamento 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 nel caso in cui emergano segni di ideazione o comportamento suicidari.

Ridotta funzionalità del tratto gastrointestinale inferiore

Nella fase di commercializzazione 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 volte a prevenire la 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.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di 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, 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.

Prodotti medicinali con effetto sul sistema nervoso centrale (SNC)

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

Interazioni nei pazienti anziani

Non sono stati condotti specifici studi di interazione farmacodinamica in volontari sani anziani. Studi di interazione sono stati condotti solo negli adulti.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile/Contracezione negli uomini e nelle donne

Poiché non è ancora noto 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.

Gabex 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 sui neonati/bambini non è noto. Si deve decidere se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia con pregabalin tenendo conto del beneficio dell'allattamento per il bambino e del 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

Gabex può alterare lievemente o moderatamente la capacità di guidare e usare macchinari. Gabex 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 2 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 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 al pregabalin

Classificazione per sistemi e organi	Reazioni avverse
Infezione ed infestazioni	
Comune	Rinofaringite
Patologie del sistema emolinfopoietico	
Non comune	Neutropenia
Disturbi del sistema immunitario	
Non comune	<i>Ipersensibilità</i>
Raro	<i>Angioedema, reazione allergica</i>
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
Comune	Appetito aumentato
Non comune	Anoressia, ipoglicemia
Disturbi psichiatrici	
Comune	Umore euforico, confusione, irritabilità, disorientamento, insonnia, libido diminuita
Non comune	Allucinazioni, attacchi di panico, irrequietezza, agitazione, depressione, umore depresso, umore elevato, <i>aggressività</i> , alterazioni dell'umore, depersonalizzazione, difficoltà a trovare la parola, sogni anomali, libido aumentata, anorgasmia, apatia
Raro	Disinibizione

Patologie del sistema nervoso	
Molto comune	Capogiri, sonnolenza, cefalea
Comune	Atassia, coordinazione anormale, tremore, disartria, amnesia, compromissione della memoria, disturbi dell'attenzione, parestesia, ipoestesia, sedazione, disturbi dell'equilibrio, letargia
Non comune	Sincope, stupore, mioclono, <i>perdita di coscienza</i> , iperattività psicomotoria, discinesia, capogiri posturali, tremore intenzionale, nistagmo, disturbi cognitivi, <i>compromissione mentale</i> , disturbo della parola, iporeflessia, iperestesia, sensazione di bruciore, ageusia, <i>malessere</i>
Raro	<i>Convulsioni</i> , parosmia, ipocinesia, disgrafia
Patologie dell'occhio	
Comune	Visione offuscata, diplopia
Non comune	Perdita della visione periferica, disturbi della vista, gonfiore oculare, difetto del campo visivo, acuità visiva ridotta, dolore oculare, astenopia, fotopsia, secchezza oculare, lacrimazione aumentata, irritazione oculare
Raro	<i>Perdita della vista</i> , <i>cheratite</i> , oscillopsia, percezione della profondità visiva anormale, midriasi, strabismo, luminosità visiva
Patologie dell'orecchio e del labirinto	
Comune	Vertigini
Non comune	Iperacusia
Patologie cardiache	
Non comune	Tachicardia, blocco atrioventricolare di primo grado, bradicardia sinusale, <i>insufficienza cardiaca congestizia</i>
Raro	<i>Prolungamento dell'intervallo QT</i> , tachicardia sinusale, aritmia sinusale
Patologie vascolari	
Non comune	Ipotensione, ipertensione, vampate di calore, rossore, sensazione di freddo alle estremità
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	
Non comune	Dispnea, epistassi, tosse, congestione nasale, rinite, russamento, secchezza nasale
Raro	<i>Edema polmonare</i> , tensione della gola
Patologie gastrointestinali	
Comune	Vomito, <i>nausea</i> , stipsi, <i>diarrea</i> , flatulenza, distensione addominale, secchezza della bocca
Non comune	Malattia da reflusso gastroesofageo, ipersecrezione salivare, ipoestesia orale
Raro	Ascite, pancreatite, <i>lingua tumefatta</i> , disfagia,
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Non comune	Esantema papulare, orticaria, iperidrosi, <i>prurito</i>
Raro	<i>Sindrome di Stevens Johnson</i> , sudore freddo
Patologie del sistemamuscoloscheletrico e tessuto connettivo	
Comune	Crampi muscolari, artralgia, dolore dorsale, dolore agli arti, spasmo cervicale

Non comune	Tumefazione articolare, mialgia, contrazioni muscolari, dolore al collo, rigidità muscolare
Rare	Rabdomiolisi
Patologie renali e urinarie	
Non comune	Incontinenza urinaria, disuria
Raro	Insufficienza renale, oliguria, <i>ritenzione urinaria</i>
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	
Comune	Disfunzione erettile
Non comune	Disfunzione sessuale, eiaculazione ritardata, dismenorrea, dolore mammario
Raro	Amenorrea, secrezione mammaria, aumento di volume mammario, <i>ginecomastia</i>
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Comune	Edema periferico, edema, andatura anormale, cadute, sentirsi ubriaco, sentirsi strano, affaticamento.
Non comune	Edema generalizzato, <i>edema della faccia</i> , costrizione toracica, dolore, piressia, sete, brividi, astenia
Esami diagnostici	
Comune	Peso aumentato
Non comune	Creatinfosfochinasi ematica aumentata, alanina amminotrasferasi aumentata, aspartato amminotrasferasi aumentata, glucosio ematico aumentato, conta delle piastrine diminuita, creatinina ematica aumentata, potassio ematico diminuito, peso diminuito.
Raro	Conta dei globuli bianchi diminuita

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, suggestivi 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; 1 anno in aperto seguito da uno studio di sicurezza, n=54) è stato 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/it/responsabili.

4.9 Sovradosaggio

Durante la fase di commercializzazione del medicinale, le reazioni avverse più comunemente osservate quando pregabalin è stato assunto in sovradosaggio hanno incluso sonnolenza, stato confusionale, agitazione e irrequietezza.

In rare occasioni, sono stati riportati 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 $\alpha 2-\delta$) dei canali del calcio voltaggio-dipendenti nel sistema nervoso centrale.

Efficacia clinica e sicurezza

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 due (BID) che con tre (TID) somministrazione giornaliera. Nel complesso, i profili di sicurezza e di efficacia per i regimi posologici 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 in pazienti pediatrici al di sotto dei 12 anni di età e negli adolescenti non è stata stabilita. Gli eventi avversi osservati in uno studio di farmacocinetica e tollerabilità che aveva arruolato pazienti da 3 mesi a 16 anni di età (n=65) sono stati simili a quelli osservati negli adulti. I risultati di uno studio di sicurezza in aperto della durata di 1 anno in 54 pazienti pediatrici da 3 mesi a 16 anni di età con epilessia indicano che gli eventi avversi di ipertensione e infezioni delle vie aeree superiori sono stati osservati più frequentemente rispetto agli studi 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 due somministrazioni giornaliere (BID). Pregabalin non ha mostrato non-inferiorità alla lamotrigina considerato come endpoint un periodo di 6 mesi senza attacchi epilettici. Pregabalin e lamotrigina si sono dimostrati similmente sicuri e ben tollerati.

Disturbo d'Ansia Generalizzata

Pregabalin è stato studiato in 6 studi 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.

Negli studi 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. 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 sistemica 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.

Danno 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 danno 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

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

Dopo somministrazione orale di pregabalin in pazienti pediatrici a digiuno, in generale, il tempo necessario per raggiungere le concentrazioni plasmatiche massime è stato simile in tutte le fasce di età e ciò si è verificato 0,5-2 ore dopo la somministrazione.

I parametri di C_{max} e AUC di pregabalin sono aumentati in maniera lineare con l'aumento della dose in ciascuna fascia di età. L'AUC è stato inferiore del 30% nei pazienti pediatrici al di sotto dei 30 kg di peso a causa della clearance aggiustata all'aumento di peso corporeo di circa il 43% per questi pazienti rispetto ai pazienti che pesavano ≥ 30 kg.

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

L'analisi farmacocinetica della popolazione ha mostrato che la clearance della creatinina era una covariata significativa della clearance orale di pregabalin, il peso corporeo era una covariata significativa del volume orale di distribuzione apparente di pregabalin e queste relazioni erano simili in 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 (età superiore ai 65 anni)

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

La farmacocinetica di 150 mg di pregabalin somministrato ogni 12 ore (dose giornaliera di 300 mg) è stata valutata in 10 donne in allattamento almeno 12 settimane dopo il parto. L'allattamento ha avuto influenza scarsa o nulla sulla farmacocinetica del pregabalin. Pregabalin è stato escreto nel latte materno con concentrazioni medie allo stato stazionario di circa il 76% di quelle nel plasma della madre. La dose stimata ricevuta dal bambino dal latte materno (assumendo un consumo di latte medio di 150 ml/kg/die) di donne trattate con 300 mg/die o alla dose massima di 600 mg/die sarebbe rispettivamente di 0,31 o 0,62 mg/kg/die. Queste dosi stimate rappresentano circa il 7% della dose giornaliera totale della madre su base mg/kg.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Sulla base di studi convenzionali di farmacologia di sicurezza negli animali, pregabalin è stato ben tollerato alle dosi clinicamente significative. Negli studi di tossicità per somministrazioni ripetute nei ratti e nelle scimmie, sono stati osservati effetti sul Sistema Nervoso Centrale inclusi ipoattività, iperattività e atassia. Nei ratti albini anziani 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 nei topi, nei ratti o nei conigli. Nei ratti e nei conigli si è verificata tossicità fetale solo con esposizioni sufficientemente al di sopra dell'esposizione nell'uomo. Negli studi di tossicità prenatale/postnatale, pregabalin ha indotto tossicità nello sviluppo della prole nei ratti ad un'esposizione > 2 volte l'esposizione umana massima raccomandata.

Effetti avversi sulla fertilità nei maschi e nelle femmine di ratto, sono stati osservati solo con esposizioni 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

Mannitolo

Amido co-processato (amido pregelatinizzato e amido di mais)

Talco

Involucro della capsula

Gelatina

Titanio diossido (E171)

Applicabile solo alle capsule da 75 mg, 100 mg, 200 mg, 225 mg e 300 mg

Ossido di ferro rosso (E172)

Inchiostro di stampa

Gommalacca

Ossido di ferro nero (E172)

Potassio idrossido

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C

6.5 Natura e contenuto del contenitore

25 mg

Blister in alluminio/PVC contenente 14 capsule rigide.

50 mg

Blister in alluminio/PVC contenente 21 capsule rigide.

75 mg

Blister in alluminio/PVC contenente 14 o 56 capsule rigide.

100 mg

Blister in alluminio/PVC contenente 21 capsule rigide.

150 mg

Blister in alluminio/PVC contenente 14 o 56 capsule rigide.

200 mg

Blister in alluminio/PVC contenente 21 capsule rigide.

225 mg

Blister in alluminio/PVC contenente 14 o 56 capsule rigide.

300 mg

Blister in alluminio/PVC contenente 56 capsule rigide.

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

S.F. Group S.r.l.
Via Tiburtina, 1143
00156 – Roma

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

AIC n. 043838010 - "25 MG CAPSULE RIGIDE" 14 CAPSULE IN BLISTER AL/PVC
AIC n. 043838034 - "50 MG CAPSULE RIGIDE" 21 CAPSULE IN BLISTER AL/PVC
AIC n. 043838059 - "75 MG CAPSULE RIGIDE" 14 CAPSULE IN BLISTER AL/PVC
AIC n. 043838061 - "75 MG CAPSULE RIGIDE" 56 CAPSULE IN BLISTER AL/PVC
AIC n. 043838073 - "100 MG CAPSULE RIGIDE" 21 CAPSULE IN BLISTER AL/PVC
AIC n. 043838097 - "150 MG CAPSULE RIGIDE" 14 CAPSULE IN BLISTER AL/PVC
AIC n. 043838109 - "150 MG CAPSULE RIGIDE" 56 CAPSULE IN BLISTER AL/PVC
AIC n. 043838111 - "200 MG CAPSULE RIGIDE" 21 CAPSULE IN BLISTER AL/PVC
AIC n. 043838123 - "225 MG CAPSULE RIGIDE" 14 CAPSULE IN BLISTER AL/PVC
AIC n. 043838135 - "225 MG CAPSULE RIGIDE" 56 CAPSULE IN BLISTER AL/PVC
AIC n. 043838147 - "300 MG CAPSULE RIGIDE" 56 CAPSULE IN BLISTER AL/PVC

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE

22 Aprile 2016

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

01 Luglio 2016