

# NOME FARMACO:LYRICA

MESSO IN COMMERCIO NEL 2004 PREZZO DI OGGI DA €83,41 A €125,12

01.0 DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE - [Vedi Indice].

LYRICA

02.0 COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA - [Vedi Indice].

- LYRICA 25 mg capsule rigide: ogni capsula rigida contiene 25 mg di pregabalin.  
LYRICA 50 mg capsule rigide: ogni capsula rigida contiene 50 mg di pregabalin.  
LYRICA 75 mg capsule rigide: ogni capsula rigida contiene 75 mg di pregabalin.  
LYRICA 100 mg capsule rigide: ogni capsula rigida contiene 100 mg di pregabalin.  
LYRICA 150 mg capsule rigide: ogni capsula rigida contiene 150 mg di pregabalin.  
LYRICA 200 mg capsule rigide: ogni capsula rigida contiene 200 mg di pregabalin.  
LYRICA 225 mg capsule rigide: ogni capsula rigida contiene 225 mg di pregabalin.  
LYRICA 300 mg capsule rigide: ogni capsula rigida contiene 300 mg di pregabalin. Le capsule di Lyrica contengono anche lattosio monoidrato.  
Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

03.0 FORMA FARMACEUTICA - [Vedi Indice].

Capsula rigida. Capsula da 25 mg: Capsula contrassegnata con inchiostro nero dalla scritta "Pfizer" sul cappuccio e "PGN 25" sul corpo. Capsula da 50 mg: Capsula contrassegnata con inchiostro nero dalla scritta "Pfizer" sul cappuccio e "PGN 50" sul corpo. Il corpo è inoltre contrassegnato da una banda nera. Capsula da 75 mg: Capsula contrassegnata con inchiostro nero dalla scritta "Pfizer" sul cappuccio e "PGN 75" sul corpo. Capsula da 100 mg: Capsula contrassegnata con inchiostro nero dalla scritta "Pfizer" sul cappuccio e "PGN 100" sul corpo. Capsula da 150 mg: Capsula contrassegnata con inchiostro nero dalla scritta "Pfizer" sul cappuccio e "PGN 150" sul corpo. Capsula da 200 mg: Capsula contrassegnata con inchiostro nero dalla scritta "Pfizer" sul cappuccio e "PGN 200" sul corpo. Capsula da 225 mg: Capsula contrassegnata con inchiostro nero dalla scritta "Pfizer" sul cappuccio e "PGN 225" sul corpo. Capsula da 300 mg: Capsula contrassegnata con inchiostro nero dalla scritta "Pfizer" sul cappuccio e "PGN 300" sul corpo.

04.0 INFORMAZIONI CLINICHE - [Vedi Indice].

04.1 Indicazioni terapeutiche - [Vedi Indice].

Dolore neuropatico: Lyrica è indicato per il trattamento del dolore neuropatico periferico e centrale negli adulti. Epilessia: Lyrica è indicato come terapia aggiuntiva negli adulti con attacchi epilettici parziali in presenza o in assenza di generalizzazione secondaria. Disturbo d'Ansia Generalizzata: Lyrica è indicato per il trattamento del Disturbo d'Ansia Generalizzata (GAD) negli adulti.

04.2 Posologia e modo di somministrazione - [Vedi Indice].

Il dosaggio varia da 150 a 600 mg al giorno, suddiviso in due o tre somministrazioni. Lyrica può essere assunto con o senza cibo. Dolore neuropatico: Il trattamento con pregabalin può essere iniziato al dosaggio di 150 mg al giorno. In base alla risposta individuale ed alla tollerabilità del paziente, il dosaggio può essere aumentato a 300 mg al giorno dopo un intervallo da 3 a 7 giorni e, se necessario, può essere aumentato ad un dosaggio massimo di 600 mg al giorno dopo un ulteriore intervallo di 7 giorni. Epilessia: Il trattamento con pregabalin può essere iniziato al dosaggio di 150 mg al giorno. In base alla risposta individuale ed alla tollerabilità del paziente, dopo 1 settimana il dosaggio può essere aumentato a 300 mg al giorno. Il dosaggio massimo di 600 mg al giorno può essere raggiunto dopo un'ulteriore settimana. Disturbo d'Ansia Generalizzata: Il dosaggio 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 al dosaggio di 150 mg al giorno. In base alla risposta individuale ed alla tollerabilità del paziente, dopo 1 settimana il dosaggio può essere aumentato a 300 mg al giorno. Dopo un'ulteriore settimana il dosaggio può essere aumentato a 450mg al giorno. Il dosaggio massimo di 600 mg

# NOME FARMACO:LYRICA

**MESSO IN COMMERCIO NEL 2004 PREZZO DI OGGI DA €83,41 A €125,12**

al giorno può essere raggiunto 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 paragrafo 4-8). Pazienti con 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 del dosaggio di pregabalin in pazienti con compromissione della funzionalità renale deve essere personalizzata in base alla clearance della creatinina (CLcr), come indicato nella Tabella 1 applicando la seguente formula:  $CLcr(\text{ml}/\text{min}) = 1,23 \times [140 - \text{età}(\text{anni}) \times \text{peso}(\text{kg})^* / \text{creatinina sierica}(\text{mcmol}/\text{l}) \times 0,85$  per le pazienti donne) Pregabalin viene eliminato in modo efficace dal plasma mediante emodialisi (50 % del farmaco in 4ore).

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 del dosaggio di pregabalin in base alla funzionalità renale

Clearance della creatinina (CLcr) (ml/min)	Dose Totale Giornaliera di Pregabalin *		Regime Posologico
	Dose iniziale (mg/die)	Dose massima (mg/die)	
≥ 60	150	600	BID o TID
≥30 - <60	75	300	BID o TID
≥15 - <30	25 – 50	150	Una volta al giorno o BID
< 15	25	75	Una volta al giorno
Dose supplementare a seguito di emodialisi (mg)			

	25	100	Dose singola +
--	----	-----	----------------

TID = Tre somministrazioni BID = Due somministrazioni \* La dose totale giornaliera (mg/die) deve essere suddivisa come indicato dal regime posologico per ottenere la singola dose prevista in mg + La dose supplementare è una singola dose aggiuntiva  
Uso in pazienti con compromissione epatica: Non è necessario un aggiustamento posologico in pazienti con compromissione epatica (vedere paragrafo 5-2).  
Uso nei bambini e negli adolescenti: Non è raccomandato l'uso di Lyrica nei bambini di età inferiore a 12 anni e negli adolescenti (12-17anni) perché i dati a disposizione sulla sicurezza e l'efficacia in questi pazienti non sono sufficienti (vedere paragrafo 5-3).  
Uso negli anziani (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).

#### 04.3 Controindicazioni - [Vedi Indice].

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

#### 04.4 Speciali avvertenze e precauzioni per l'uso - [Vedi Indice].

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 farmaci ipoglicemizzanti. Il trattamento con pregabalin è stato associato a capogiri e sonnolenza che possono aumentare, nei pazienti anziani, il rischio di lesioni accidentali (cadute).

Pertanto, si dovrà consigliare ai pazienti di fare attenzione fino a quando non avranno familiarizzato con i potenziali effetti di questo farmaco. Non ci sono dati sufficienti in base ai quali, una volta ottenuto il controllo

# NOME FARMACO:LYRICA

**MESSO IN COMMERCIO NEL 2004 PREZZO DI OGGI DA €83,41 A €125,12**

degli attacchi epilettici mediante assunzione di pregabalin in terapia aggiuntiva, si possa sospendere il trattamento concomitante con altri farmaci antiepilettici e mantenere la monoterapia con pregabalin. 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, diarrea, sindrome influenzale, nervosismo, depressione, dolore, sudorazione e capogiri.

I pazienti devono essere informati di questa evenienza prima dell'inizio del trattamento. Per quanto concerne la sospensione del trattamento a lungo termine con pregabalin, non vi sono dati sull'incidenza e sulla gravità dei sintomi da sospensione in relazione alla durata del trattamento ed al dosaggio di pregabalin. 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. Nel trattamento del dolore neuropatico centrale dovuto ad una lesione della colonna vertebrale l'incidenza degli eventi avversi in generale, del SNC e della sonnolenza in particolare, è aumentata.

Ciò può essere attribuito ad un effetto aggiuntivo causato dai trattamenti concomitanti (p.es. agenti anti-spastici) necessari per questa patologia.

Ciò deve essere tenuto in considerazione quando pregabalin viene prescritto in questa patologia.

## 04.5 Interazioni - [Vedi Indice].

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. 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. La somministrazione concomitante di pregabalin con i contraccettivi orali noretisterone e/o etinilestradiolo non influenza la farmacocinetica delle due sostanze allo steady-state. Dosi orali multiple di pregabalin somministrato con ossicodone, lorazepam o etanolo non hanno avuto effetti clinicamente importanti sulla respirazione. Sembra che pregabalin abbia un effetto additivo sulla compromissione della funzione cognitiva e sulla funzione motoria causate dall'ossicodone.

Pregabalin può potenziare gli effetti di etanolo e lorazepam. Non sono stati condotti specifici studi di interazione farmacodinamica in volontari sani e anziani. Studi di interazione sono stati condotti solo negli adulti.

## 04.6 Gravidanza e allattamento - [Vedi Indice].

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.

Lyrica 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). Le donne in età fertile devono utilizzare un metodo di contraccezione efficace. Non è noto se pregabalin sia escreto nel latte materno; tuttavia, è presente nel latte dei ratti. Pertanto, si raccomanda di non allattare durante il trattamento con pregabalin.

## 04.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchine - [Vedi Indice].

Lyrica può avere un'influenza minima o moderata sulla capacità di guidare e usare macchinari. Lyrica 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 capacità di svolgere queste attività.

## 04.8 Effetti indesiderati - [Vedi Indice].

Il programma clinico di pregabalin ha coinvolto oltre .9000 pazienti trattati con pregabalin; di questi pazienti oltre 5-000 sono stati arruolati in studi clinici controllati in doppio cieco verso placebo.

# NOME FARMACO:LYRICA

**MESSO IN COMMERCIO NEL 2004 PREZZO DI OGGI DA €83,41 A €125,12**

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 13 % per i pazienti in trattamento con pregabalin e del 7 % 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 comuni (>1/10), comuni (> 1/100, < 1/10), non comuni (> 1/1-000, < 1/100) e rari (<1/1-000). 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 farmaci concomitanti. Nel trattamento del dolore neuropatico centrale dovuto ad una lesione della colonna vertebrale l'incidenza degli eventi avversi in generale, del SNC e della sonnolenza in particolare, è aumentata (vedere paragrafo 4-4).

Classe sistemica organica	Reazioni avverse
<b>Alterazioni del sangue e sistema linfatico</b>	
Rari	Neutropenia
<b>Alterazioni del metabolismo e della nutrizione</b>	
Comuni	Aumento dell'appetito
Non comuni	Anoressia

Rari	Ipoglicemia
<b>Disturbi psichiatrici</b>	
Comuni	Euforia, confusione, irritabilità, riduzione della libido
Non comuni	Allucinazioni, attacchi di panico, irrequietezza, agitazione, depressione, umore depresso, alterazioni dell'umore, depersonalizzazione, insonnia, peggioramento dell'insonnia, difficoltà nel trovare le parole, sogni alterati, aumento della libido, anorgasmia, apatia
Rari	Ipersensibilità, disinibizione, innalzamento del tono dell'umore, cefalea
<b>Alterazioni del sistema nervoso</b>	
Molto comuni	Capogiri, sonnolenza
Comuni	Atassia, coordinazione alterata, tremori, disartria, compromissione della memoria, disturbi dell'attenzione, parestesia
Non comuni	Sincope, stupor, mioclono, iperattività psicomotoria, disturbi del campovisivo, ageusia, discinesia, capogiri posturali, tremore intenzionale, nistagmo, disturbi cognitivi, alterazioni del linguaggio, iporiflessia, ipoestesia, amnesia, iperestesia, sensazione di bruciore
Rari	Ipcinesia, parosmia, disgrafia
<b>Disturbi oculari</b>	
Comuni	Offuscamento della vista, diplopia

# NOME FARMACO:LYRICA

MESSO IN COMMERCIO NEL 2004 PREZZO DI OGGI DA €83,41 A €125,12

Non comuni	Disturbi della vista, gonfiore oculare, riduzione dell'acuità visiva, dolore oculare, astenopia, secchezza oculare, aumento della lacrimazione
Rari	Perdita della visione periferica, oscillopsia, alterata percezione della profondità visiva, fotopsia, irritazione oculare, midriasi, strabismo, luminosità visiva
<b>Alterazioni dell'apparato uditivo e vestibolare</b>	
Comuni	Vertigini
Rari	Iperacusia
<b>Alterazioni cardiache</b>	
Non comuni	Tachicardia
Rari	Blocco atrioventricolare di primo grado, tachicardia sinusale, bradicardia sinusale, aritmia sinusale
<b>Alterazioni del sistema vascolare</b>	
Non comuni	Arrossamento, vampate di calore
Rari	Ipotensione, ipertensione, sensazione di freddo a livello periferico
<b>Alterazioni dell'apparato respiratorio, del torace e del mediastino</b>	
Non comuni	Dispnea, secchezza nasale
Rari	Epistassi, senso di costrizione alla gola, rinofaringite, tosse, congestione nasale, rinite, russare
<b>Alterazioni dell'apparato gastrointestinale</b>	
Comuni	Vomito, secchezza delle fauci, stipsi, flatulenza
Non comuni	Distensione addominale, malattia da reflusso gastroesofageo, ipersecrezione salivare, ipoestesia orale
Rari	Ascite, pancreatite, disfagia, nausea
<b>Alterazioni della cute e del tessuto sottocutaneo</b>	
Non comuni	Rash papulare, sudorazione
Rari	Orticaria, sudori freddi
<b>Alterazioni dell'apparato muscoloscheletrico e tessuto connettivo</b>	
Non comuni	Contrazioni muscolari, gonfiore della articolazioni, crampi muscolari, mialgia, artralgia, dolore alla schiena, dolore agli arti, rigidità muscolare
Rari	Rabdomiolisi, spasmi del tratto cervicale, dolore al collo
<b>Alterazioni renali e delle vie urinarie</b>	
Non comuni	Incontinenza urinaria, disuria

# NOME FARMACO:LYRICA

MESSO IN COMMERCIO NEL 2004 PREZZO DI OGGI DA €83,41 A €125,12

Rari	Insufficienza renale, oliguria
Disordini del sistema riproduttivo e della mammella	
Comuni	Disfunzione erettile
Non comuni	Ritardo nell'ejaculazione, disfunzione sessuale
Rari	Amenorrea, secrezione mammaria, dolore al seno, dismenorrea, ipertrofia del seno
Disordini generali ed alterazioni del sito di somministrazione	
Comuni	Anomalie dell'andatura, sensazione di stato di ebbrezza, spossatezza, edema periferico, edema,
Non comuni	Cadute, costrizione del torace, astenia, sete
Rari	Anasarca, piressia, brividi, edema facciale, gonfiore della lingua, peggioramento del dolore
Indagini diagnostiche	
Comuni	Aumento di peso
Non comuni	Aumento della alanina-aminotransferasi, aumento della creatinfosfochinasi, aumento dell'aspartato aminotransferasi, riduzione della conta piastrinica
Rari	Aumento della glicemia, riduzione della potassiemia, riduzione del numero dei globuli bianchi, aumento della creatinina ematica, riduzione di peso

In alcuni pazienti, a seguito della sospensione di trattamenti a breve e a lungo termine con pregabalina sono stati osservati i seguenti sintomi da sospensione. Sono stati segnalati i seguenti eventi: insonnia, cefalea, nausea, diarrea, sindrome influenzale, nervosismo, depressione, dolore, sudorazione e capogiri. I pazienti devono essere informati di questa evenienza prima dell'inizio del trattamento. Per quanto concerne la sospensione del trattamento a lungo termine con pregabalina, non vi sono dati sull'incidenza e sulla gravità dei sintomi da sospensione in relazione alla durata del trattamento ed al dosaggio di pregabalina.

#### 04.9 Sovradosaggio - [Vedi Indice].

Con sovradosaggi fino a 15 g, non sono state segnalate reazioni avverse impreviste. Il trattamento del sovradosaggio di pregabalina deve includere misure generali di supporto e, se necessario, può includere l'emodialisi (vedere paragrafo 4.2 Tabella 1).

#### 05.0 PROPRIETA' FARMACOLOGICHE - [Vedi Indice].

##### 05.1 Proprietà farmacodinamiche - [Vedi Indice].

Categoria farmacoterapeutica: Antiepilettici, codice ATC: N03AX16 Il principio attivo, pregabalina, è un analogo ((S-3-(aminometil)-5-acido metilesanoico) dell'acido gamma-aminobutirrico. Meccanismo d'azione Pregabalina si lega alla subunità accessoria (proteina  $\alpha 2\delta$ ) dei canali del calcio a dipendenza di voltaggio nel sistema nervoso centrale, con possibilità di spiazzare il gabapentin-[3H]. Esperienza clinica Dolore neuropatico L'efficacia è stata dimostrata in studi sulla neuropatia diabetica, sulla nevralgia post-erpetica e sulle lesioni della colonna vertebrale.

L'efficacia non è stata studiata in altri modelli di dolore neuropatico. Pregabalina è stata studiata 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 il dolore neuropatico periferico e centrale è stata osservata una riduzione

# NOME FARMACO:LYRICA

MESSO IN COMMERCIO NEL 2004 PREZZO DI OGGI DA €83,41 A €125,12

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

## 05.2 Proprietà farmacocinetiche - [Vedi Indice].

La farmacocinetica di pregabalin allo steady-state è simile nei volontari sani, nei pazienti epilettici in trattamento con farmaci 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 <sup>3</sup> 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. E' 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. Metabolismo: 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 4.2 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.

Farmacocinetica in gruppi particolari di pazienti 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

# NOME FARMACO:LYRICA

**MESSO IN COMMERCIO NEL 2004 PREZZO DI OGGI DA €83,41 A €125,12**

una dose supplementare (vedere paragrafo 4.2 Tabella 1). Compromissione epatica Non sono stati condotti studi specifici di farmacocinetica in pazienti con compromissione della funzionalità epatica. Poiché pregabalin non viene metabolizzato in modo significativo e viene escreto principalmente sotto forma di farmaco immodificato nelle urine, la compromissione della funzionalità epatica non dovrebbe alterare significativamente le concentrazioni plasmatiche di pregabalin. Anziani (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).

## 05.3 Dati preclinici di sicurezza - [\[Vedi Indice\]](#).

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 <sup>3</sup> 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 raccomanda. 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 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.

## 06.0 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE - [\[Vedi Indice\]](#).

### 06.1 Eccipienti - [\[Vedi Indice\]](#).

Talco.	Opercolo della capsula:	Gelatina.	Diossido di titanio (E171).
Sodio laurilsolfato.		Silice	colloidale anidra.
Acqua purificata.	Ossido di ferro rosso (E172) (capsule da 75 mg, 100 mg, 200 mg, 225 mg, 300 mg).		
Inchiostro:	Shellac./p>	Ossido di ferro	nero (E172).
Glicole propilenico.	Potassio idrossido.		

### 06.2 Incompatibilità - [\[Vedi Indice\]](#).

Non pertinente.

### 06.3 Periodo di validità - [\[Vedi Indice\]](#).

# NOME FARMACO:LYRICA

MESSO IN COMMERCIO NEL 2004 PREZZO DI OGGI DA €83,41 A €125,12

3 anni.

06.4 Speciali precauzioni per la conservazione - [Vedi Indice].

Questo medicinale non richiede alcuna speciale condizione di conservazione.

06.5 Natura e contenuto della confezione - [Vedi Indice].

LYRICA 25 mg capsule rigide: Blister in PVC/Alluminio contenenti 14, 21, 56, 84 o 112 (2 x 56) capsule rigide. 100 x 1 capsule rigide in blister divisibili per dose unitaria in PVC/Alluminio. LYRICA 50 mg capsule rigide: Blister in PVC/Alluminio contenenti 14, 21, 56 o 84 capsule rigide. 100 x 1 capsule rigide in blister divisibili per dose unitaria in PVC/Alluminio. LYRICA 75 mg capsule rigide: Blister in PVC/Alluminio contenenti 14, 56 o 112 (2 x 56) capsule rigide. 100 x 1 capsule rigide in blister divisibili per dose unitaria in PVC/Alluminio. LYRICA 100 mg capsule rigide: Blister in PVC/Alluminio contenenti 21 o 84 capsule rigide. 100 x 1 capsule rigide in blister divisibili per dose unitaria in PVC/Alluminio. LYRICA 150 mg capsule rigide: Blister in PVC/Alluminio contenenti 14, 56 o 112 (2 x 56) capsule rigide. 100 x 1 capsule rigide in blister divisibili per dose unitaria in PVC/Alluminio. Flacone HDPE contenente 200 capsule rigide. LYRICA 200 mg capsule rigide: Blister in PVC/Alluminio contenenti 21 o 84 capsule rigide. 100 x 1 capsule rigide in blister divisibili per dose unitaria in PVC/Alluminio. LYRICA 225 mg capsule rigide: Blister in PVC/Alluminio contenenti 14 o 56 capsule rigide. 100 x 1 capsule rigide in blister divisibili per dose unitaria in PVC/Alluminio. LYRICA 300 mg capsule rigide: Blister in PVC/Alluminio contenenti 14, 56 o 112 (2 x 56) capsule rigide. 100 x 1 capsule rigide in blister divisibili per dose unitaria in PVC/Alluminio. Flacone HDPE contenente 200 capsule rigide.

06.6 Istruzioni per l'uso e la manipolazione - [Vedi Indice].

Nessuna istruzione particolare.

07.0 TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO - [Vedi Indice].

ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO - Pfizer Limited, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ Regno Unito

08.0 NUMERO DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO - [Vedi Indice].

LYRICA 25 mg capsule rigide: EU/1/04/279/001.005	EU/1/04/279/026	LYRICA 50 mg capsule rigide	
EU/1/04/279/006.010	LYRICA 75 mg capsule rigide	EU/1/04/279/011.013	EU/1/04/279/027
EU/1/04/279/030	LYRICA 100 mg capsule rigide	EU/1/04/279/014.016	LYRICA 150 mg capsule rigide
EU/1/04/279/017.019	EU/1/04/279/028	EU/1/04/279/031	LYRICA 200 mg capsule rigide
EU/1/04/279/020-022	LYRICA 200 mg capsule rigide	EU/1/04/279/020-022	LYRICA 200 mg capsule rigide
EU/1/04/279/023.025	EU/1/04/279/029	EU/1/04/279/033.035	LYRICA 300 mg capsule rigide
N.		EU/1/04/279/032	A.I.C.
036476012			A.I.C.
N.			
036476176			A.I.C.
N.			
036476113			A.I.C.
N.			
036476149			A.I.C.
N.			
036476202			A.I.C.
N.			
036476075			A.I.C.
N.			
036476188			A.I.C.
N.			
036476240			A.I.C.
N.			

# NOME FARMACO:LYRICA

MESSO IN COMMERCIO NEL 2004 PREZZO DI OGGI DA €83,41 A €125,12

036476214	A.I.C.
N.	
036476048	A.I.C.
N.	
036476099	A.I.C.
N.	
036476125	A.I.C.
N.	
036476164	A.I.C.
N.	
036476190	A.I.C.
N.	
036476226	A.I.C.
N.	
036476051	A.I.C.
N.	
036476053	A.I.C.
N.	
036476101	A.I.C.
N.	
036476137	A.I.C.
N.	
036476238	A.I.C.
N.	
036476063	A.I.C.
N.	
036476024	A.I.C.
N.	
036476036	A.I.C.
N.	
036476087	A.I.C.
N.	
036476152	

09.0 REGIME DI DISPENSAZIONE AL PUBBLICO - [Vedi Indice].

----

10.0 DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE - [Vedi Indice].

Data della prima autorizzazione: 06/07/2004 Data dell'ultimo rinnovo:

11.0 TABELLA DI APPARTENENZA DPR 309/90 - [Vedi Indice].

----

12.0 DATA DI REVISIONE DEL TESTO - [Vedi Indice].

30/10/2006