

1. NOME DO MEDICAMENTO

Lyrica 25 mg cápsulas
Lyrica 50 mg cápsulas
Lyrica 75 mg cápsulas
Lyrica 100 mg cápsulas
Lyrica 150 mg cápsulas
Lyrica 200 mg cápsulas
Lyrica 225 mg cápsulas
Lyrica 300 mg cápsulas

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Lyrica 25 mg cápsulas
Cada cápsula contém 25 mg de pregabalina.

Lyrica 50 mg cápsulas
Cada cápsula contém 50 mg de pregabalina.

Lyrica 75 mg cápsulas
Cada cápsula contém 75 mg de pregabalina.

Lyrica 100 mg cápsulas
Cada cápsula contém 100 mg de pregabalina.

Lyrica 150 mg cápsulas
Cada cápsula contém 150 mg de pregabalina.

Lyrica 200 mg cápsulas
Cada cápsula contém 200 mg de pregabalina.

Lyrica 225 mg cápsulas
Cada cápsula contém 225 mg de pregabalina.

Lyrica 300 mg cápsulas
Cada cápsula contém 300 mg de pregabalina.

Excipientes com efeito conhecido

Lyrica 25 mg cápsulas
Cada cápsula também contém 35 mg de lactose mono-hidratada.

Lyrica 50 mg cápsulas
Cada cápsula também contém 70 mg de lactose mono-hidratada.

Lyrica 75 mg cápsulas
Cada cápsula também contém 8,25 mg de lactose mono-hidratada.

Lyrica 100 mg cápsulas
Cada cápsula também contém 11 mg de lactose mono-hidratada.

Lyrica 150 mg cápsulas
Cada cápsula também contém 16,50 mg de lactose mono-hidratada.

Lyrica 200 mg cápsulas
Cada cápsula também contém 22 mg de lactose mono-hidratada.

Lyrica 225 mg cápsulas
Cada cápsula também contém 24,75 mg de lactose mono-hidratada.

Lyrica 300 mg cápsulas
Cada cápsula também contém 33 mg de lactose mono-hidratada.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Cápsula

Lyrica 25 mg cápsulas
Cápsula branca, com as marcações a tinta preta de “Pfizer” na cabeça e “PGN 25” no corpo.

Lyrica 50 mg cápsulas
Cápsula branca, com as marcações a tinta preta de “Pfizer” na cabeça e “PGN 50” no corpo. O corpo também está marcado com uma faixa preta.

Lyrica 75 mg cápsulas
Cápsula branca e cor de laranja, com as marcações a tinta preta de “Pfizer” na cabeça e “PGN 75” no corpo.

Lyrica 100 mg cápsulas
Cápsula cor de laranja, com as marcações a tinta preta de “Pfizer” na cabeça e “PGN 100” no corpo.

Lyrica 150 mg cápsulas
Cápsula branca, com as marcações a tinta preta de “Pfizer” na cabeça e “PGN 150” no corpo.

Lyrica 200 mg cápsulas
Cápsula cor de laranja claro, com as marcações a tinta preta de “Pfizer” na cabeça e “PGN 200” no corpo.

Lyrica 225 mg cápsulas
Cápsula branca e cor de laranja claro, com as marcações a tinta preta de “Pfizer” na cabeça e “PGN 225” no corpo.

Lyrica 300 mg cápsulas
Cápsula branca e cor de laranja, com as marcações a tinta preta de “Pfizer” na cabeça e “PGN 300” no corpo.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Dor neuropática

Lyrica está indicado no tratamento da dor neuropática periférica e central, em adultos.

Epilepsia

Lyrica está indicado como terapêutica adjuvante em adultos com crises parciais de epilepsia, com ou sem generalização secundária.

Perturbação de ansiedade generalizada

Lyrica está indicado no tratamento da Perturbação de Ansiedade Generalizada (PAG), em adultos.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

O intervalo posológico é de 150 a 600 mg diários, administrados em duas ou três tomas.

Dor neuropática

O tratamento com pregabalina pode ser iniciado com a dose de 150 mg diários administrados em duas ou três tomas. Com base na resposta e tolerabilidade individuais do doente, a dose pode ser aumentada para 300 mg diários, após um intervalo de 3 a 7 dias e, se necessário, para a dose máxima de 600 mg diários após um intervalo adicional de 7 dias.

Epilepsia

O tratamento com pregabalina pode ser iniciado com a dose de 150 mg diários administrados em duas ou três tomas. Com base na resposta e tolerabilidade individuais do doente, a dose pode ser aumentada para 300 mg diários, após 1 semana. A dose máxima de 600 mg diários pode ser atingida após mais uma semana.

Perturbação de ansiedade generalizada

O intervalo posológico é de 150 a 600 mg por dia, administrados em duas ou três tomas. A necessidade de tratamento deve ser reavaliada regularmente.

O tratamento com pregabalina pode ser iniciado com a dose de 150 mg diários. Com base na resposta e tolerabilidade individuais do doente, a dose pode ser aumentada para 300 mg diários, após uma semana. A dose pode ser aumentada para 450 mg diários, após mais uma semana. A dose máxima de 600 mg diários pode ser atingida após mais uma semana.

Descontinuação da pregabalina

De acordo com a prática clínica corrente, se for necessário descontinuar a pregabalina, esta deve ser retirada, gradualmente, durante um período mínimo de 1 semana, independentemente da indicação (ver secções 4.4 e 4.8).

Compromisso renal

A pregabalina é eliminada da circulação sistémica, principalmente, por excreção renal na forma inalterada do fármaco. Como a depuração de pregabalina é diretamente proporcional à depuração de creatinina (ver secção 5.2), a redução da dose em doentes com a função renal comprometida tem de ser individualizada em função da depuração de creatinina (CLcr), como indicado na Tabela 1, a qual é determinada pela seguinte fórmula:

$$\text{CLcr (ml/min)} = \left[\frac{1,23 \times [140 - \text{idade (anos)}] \times \text{peso (Kg)}}{\text{creatinina sérica (\mu\text{mol/l})}} \right] \left(\times 0,85 \text{ para doentes do sexo feminino} \right)$$

A hemodiálise remove, de forma efetiva, a pregabalina do plasma (50% do fármaco em 4 horas). Em doentes hemodialisados, a dose diária de pregabalina deve ser ajustada com base na função renal. Para além da dose diária, deve administrar-se uma dose suplementar imediatamente a seguir a cada tratamento de hemodiálise com a duração de 4 horas (ver Tabela 1).

Tabela 1. Ajuste da dose de pregabalina com base na função renal

Depuração de creatinina (CLcr) (ml/min)	Dose diária total de pregabalina*		Regime posológico
	Dose inicial (mg/dia)	Dose máxima (mg/dia)	
≥ 60	150	600	BID ou TID
≥ 30 - < 60	75	300	BID ou TID
≥ 15 - < 30	25-50	150	Uma vez por dia ou BID
< 15	25	75	Uma vez por dia
Dose suplementar após hemodiálise (mg)			
	25	100	Dose única+

BID = Duas vezes por dia

TID = Três vezes por dia

* A dose diária total (mg/dia) deve ser dividida de acordo com o regime posológico para dar mg/dose

+ A dose suplementar é uma dose única adicional

Afeção hepática

Não é necessário ajustar a dose em doentes com afeção hepática (ver secção 5.2).

População pediátrica

A segurança e eficácia de Lyrica em crianças com idade inferior a 12 anos e em adolescentes (12-17 anos) não foram estabelecidas. Os dados atualmente disponíveis estão descritos nas secções 4.8, 5.1 e 5.2, mas não é possível recomendar uma posologia.

Idosos

Pode ser necessário reduzir a dose de pregabalina no doente idoso devido à diminuição da função renal (ver secção 5.2).

Modo de administração

Lyrica pode ser tomado com ou sem alimentos.

Lyrica é apenas para utilização por via oral.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Doentes diabéticos

De acordo com as práticas clínicas correntes, alguns doentes diabéticos que aumentam de peso durante o tratamento com pregabalina podem precisar de ajustar os medicamentos hipoglicemiantes.

Reações de hipersensibilidade

Foram notificadas reações de hipersensibilidade, incluindo casos de angioedema, durante a experiência pós-comercialização. A pregabalina deve ser imediatamente descontinuada caso ocorram sintomas de angioedema, tais como edema facial, perioral ou das vias aéreas superiores.

Tonturas, sonolência, perda de consciência, confusão e compromisso mental

O tratamento com pregabalina tem sido associado com tonturas e sonolência, o que pode aumentar a ocorrência de lesões acidentais (quedas) na população idosa. Têm ainda ocorrido notificações pós-comercialização de perda de consciência, confusão e perturbações mentais. Assim, os doentes devem

ser advertidos para tomarem precauções até que estejam familiarizados com os potenciais efeitos deste medicamento.

Efeitos relacionados com a visão

Em ensaios controlados, a proporção de doentes tratados com pregabalina que notificou visão turva foi superior à dos doentes tratados com placebo, que se resolve, na maioria dos casos, com a continuação da terapêutica. Nos estudos clínicos nos quais foram efetuados exames oftalmológicos, a incidência de redução da acuidade visual e alterações do campo visual foi maior em doentes tratados com pregabalina do que nos doentes tratados com placebo; a incidência de alterações fundoscópicas foi maior em doentes tratados com placebo (ver secção 5.1).

Durante a experiência pós-comercialização, foram também notificadas reações adversas visuais, incluindo perda de visão, visão turva ou outras alterações da acuidade visual, a maioria das quais transitórias. A suspensão da pregabalina pode resultar no desaparecimento ou melhoria destes sintomas visuais.

Insuficiência renal

Foram notificados casos de insuficiência renal que foram, em alguns casos, reversíveis com a descontinuação da pregabalina.

Descontinuação da terapêutica antiepilética concomitante

Uma vez atingido o controlo das crises com a terapêutica adjuvante da pregabalina, não existem dados sobre a descontinuação da terapêutica antiepilética concomitante, de forma a permitir a monoterapia com a pregabalina.

Sintomas de privação

Em alguns doentes foram observados sintomas de privação após a descontinuação do tratamento, de curta ou longa duração, com pregabalina. Foram mencionados os seguintes acontecimentos: insónia, cefaleias, náuseas, ansiedade, diarreia, síndrome gripal, nervosismo, depressão, dor, convulsão, hiperidrose e tonturas, sugestivos de dependência física. O doente deve ser informado acerca destes no início do tratamento.

Convulsões, incluindo estado epilético e convulsões de grande mal, podem ocorrer durante a utilização da pregabalina ou pouco tempo após a descontinuação da pregabalina.

No que se refere à descontinuação do tratamento de longa duração com pregabalina, os dados sugerem que a incidência e gravidade dos sintomas de privação podem estar relacionadas com a dose.

Insuficiência cardíaca congestiva

Tem havido notificações pós-comercialização de insuficiência cardíaca congestiva em alguns doentes a tomar pregabalina. Estas reações são maioritariamente observadas em doentes idosos com compromisso cardiovascular durante o tratamento com pregabalina para uma indicação neuropática. A pregabalina deve ser utilizada com precaução nestes doentes. A descontinuação da pregabalina pode resolver esta reação.

Tratamento da dor neuropática central devido a lesão da medula espinhal

No tratamento da dor neuropática central, devido a lesão da medula espinhal, a incidência de reações adversas em geral, reações adversas do sistema nervoso central e especialmente de sonolência, aumentou. Este facto pode ser atribuído a um efeito aditivo devido a medicamentos concomitantes (por exemplo, agentes antiespasmódicos), necessários para esta doença. Este facto deve ser tido em consideração quando se prescreve pregabalina para esta doença.

Ideação e comportamento suicida

Foram notificados casos de ideação e comportamento suicida em doentes tratados com medicamentos antiepiléticos em várias indicações terapêuticas. Uma meta-análise de estudos aleatorizados de medicamentos antiepiléticos, contra placebo, mostrou também um pequeno aumento do risco de

ideação e comportamento suicida. Não é ainda conhecido o mecanismo que explica este risco e os dados disponíveis não excluem possibilidade de um aumento do risco para a pregabalina.

Os doentes devem ser monitorizados quanto aos sinais de ideação e comportamento suicida, devendo ser considerada a necessidade de tratamento adequado. Os doentes (e os prestadores de cuidados aos doentes) devem ser aconselhados a contactar o médico assim que surjam sinais de ideação ou comportamento suicida.

Redução da função do trato gastrointestinal inferior

Existem notificações pós-comercialização de acontecimentos relacionados com a redução da função do trato gastrointestinal inferior (por exemplo, obstrução intestinal, íleo paralítico, obstipação) quando a pregabalina foi coadministrada com medicamentos com potencial para causar obstipação, tais como opioides analgésicos. Quando a pregabalina e os opioides forem utilizados em associação, devem ser consideradas medidas para prevenir a obstipação (sobretudo em mulheres e idosos).

Utilização concomitante com opioides

Recomenda-se precaução ao prescrever pregabalina concomitantemente com opioides devido ao risco de depressão do SNC (ver secção 4.5). Num estudo caso-controlo de utilizadores de opioides, os doentes que tomaram pregabalina concomitantemente com um opioide apresentaram um risco aumentado de morte relacionada com opioides comparativamente à utilização de opioides isoladamente (*Odds Ratio* ajustado [ORa], 1,68 [IC de 95%, 1,19 a 2,36]). Este risco aumentado foi observado com doses baixas de pregabalina (≤ 300 mg, ORa 1,52 [95% CI, 1,04 – 2,22]) e houve uma tendência para um risco maior com doses altas de pregabalina (> 300 mg, aOR 2,51 [95% CI, 1,24 – 5,06]).

Utilização incorreta, potencial de abuso ou dependência

Foram notificados casos de utilização incorreta, abuso e dependência. Deve-se ter precaução em doentes com história de abuso de substâncias e o doente deve ser monitorizado para sintomas de utilização incorreta, abuso ou dependência da pregabalina (foram notificados casos de desenvolvimento de tolerância, aumento da dose e procura compulsiva de drogas).

Encefalopatia

Foram notificados casos de encefalopatia, principalmente em doentes com condições subjacentes que podem precipitar encefalopatia.

Intolerância à lactose

Lyrica contém lactose mono-hidratada. Os doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência em lactase de Lapp ou malabsorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Como a pregabalina é predominantemente excretada na urina na forma inalterada, sofre uma metabolização negligenciável no ser humano ($< 2\%$ da dose recuperada na urina na forma de metabolitos), não inibe o metabolismo dos fármacos *in vitro* e não se fixa às proteínas plasmáticas, é improvável que produza ou esteja sujeita a interações farmacocinéticas.

Estudos *in vivo* e análise farmacocinética populacional

Por conseguinte, nos estudos *in vivo* não se observaram interações farmacocinéticas, clinicamente relevantes, entre a pregabalina e fenitoína, carbamazepina, ácido valproico, lamotrigina, gabapentina, lorazepam, oxicodona ou etanol. A análise farmacocinética populacional revelou que os antidiabéticos orais, os diuréticos, a insulina, o fenobarbital, a tiagabina e o topiramato não tiveram efeitos clinicamente significativos na depuração de pregabalina.

Contraceptivos orais, noretisterona e/ou etinilestradiol

A coadministração de pregabalina com os contraceptivos orais noretisterona e/ou etinilestradiol não tem influência na farmacocinética, em estado estacionário, de nenhuma destas substâncias.

Medicamentos com ação no sistema nervoso central

A pregabalina pode potenciar os efeitos do etanol e do lorazepam.

Durante a experiência pós-comercialização foram notificados casos de falência respiratória, coma e mortes, em doentes a tomar pregabalina e opioides e/ou outros medicamentos depressores do sistema nervoso central (SNC). A pregabalina é, aparentemente, aditiva na diminuição das funções cognitivas e de habilidade motora, induzida pela oxicodona.

Interações e os idosos

Não foram conduzidos estudos específicos de interação farmacodinâmica em voluntários idosos. Os estudos de interação foram apenas realizados em adultos.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar/Contraceção masculina e feminina

Como o risco potencial em humanos é desconhecido, deve ser utilizada contraceção efetiva em mulheres em idade fértil.

Gravidez

Não existem dados suficientes sobre a utilização de pregabalina em mulheres grávidas.

Os estudos em animais demonstraram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Desconhece-se o risco potencial para o ser humano.

Lyrica não deve ser utilizado durante a gravidez, a menos que tal seja claramente necessário (se o benefício para a mãe for claramente superior ao risco potencial para o feto).

Amamentação

A pregabalina é excretada no leite humano (ver secção 5.2). O efeito da pregabalina em recém-nascidos/lactentes é desconhecido. Tem que ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a descontinuação/abstenção da terapêutica com pregabalina tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher.

Fertilidade

Não existem dados clínicos dos efeitos da pregabalina na fertilidade feminina.

Num ensaio clínico para avaliar o efeito da pregabalina na motilidade do esperma, indivíduos masculinos saudáveis foram expostos a uma dose de 600 mg/dia de pregabalina. Após 3 meses de tratamento, não houve efeitos na motilidade do esperma.

Um estudo de fertilidade em ratos fêmea demonstrou efeitos reprodutivos adversos. Estudos de fertilidade em ratos macho demonstraram efeitos adversos reprodutivos e de desenvolvimento. A relevância clínica destes resultados é desconhecida (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Lyrica poderá ter uma influência ligeira ou moderada sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Lyrica pode causar tonturas e sonolência e por isso pode afetar a capacidade para conduzir ou utilizar máquinas. Os doentes são aconselhados a não conduzir, utilizar máquinas complexas ou ter outras atividades potencialmente perigosas antes de saber se este medicamento afeta a sua capacidade para fazê-lo.

4.8 Efeitos indesejáveis

O programa clínico da pregabalina envolveu mais de 8900 doentes expostos à pregabalina, dos quais mais de 5600 tomaram parte em ensaios com dupla ocultação, controlados com placebo. As reações

adversas, registadas com maior frequência, consistiram em tonturas e sonolência. As reações adversas foram, habitualmente, ligeiras a moderadas quanto à sua intensidade. Em todos os estudos controlados, a taxa de abandono por reações adversas atingiu 12% nos doentes com pregabalina e 5% nos doentes com placebo. As reações adversas mais frequentes, que resultaram em abandono dos grupos de tratamento com pregabalina, foram tonturas e sonolência.

Na tabela 2 abaixo estão listadas, todas as reações adversas ocorridas com uma incidência superior à do placebo e em mais de um doente, segundo a classe e frequência (muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raros ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$); muito raros ($< 1/10\ 000$), desconhecida (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)). Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

As reações adversas enumeradas também podem estar associadas a doenças subjacentes e/ou medicamentos concomitantes.

No tratamento da dor neuropática central devido a lesão da medula espinhal, a incidência de reações adversas em geral, reações adversas do SNC e especialmente de sonolência, aumentou (ver secção 4.4).

Reações adicionais, notificadas pela experiência pós-comercialização são incluídas em itálico, na lista abaixo.

Tabela 2. Reações adversas medicamentosas da pregabalina

Classes de Sistemas de Órgãos	Reações Adversas Medicamentosas
Infeções e infestações	
Frequentes	Nasofaringite
Doenças do sangue e do sistema e linfático	
Pouco frequentes	Neutropenia
Doenças do sistema imunitário	
Pouco frequentes	<i>Hipersensibilidade</i>
Raros	<i>Angioedema, reação alérgica</i>
Doenças do metabolismo e da nutrição	
Frequentes	Aumento do apetite
Pouco frequentes	Anorexia, hipoglicemia
Perturbações do foro psiquiátrico	
Frequentes	Humor eufórico, confusão, irritabilidade, desorientação, insónia, diminuição da libido
Pouco frequentes	Alucinações, ataques de pânico, instabilidade psicomotora, agitação, depressão, humor deprimido, humor elevado, <i>agressividade</i> , variações de humor, despersonalização, dificuldade em encontrar palavras, sonhos anómalos, aumento da libido, anorgasmia, apatia
Raros	Desinibição
Doenças do sistema nervoso	
Muito frequentes	Tonturas, sonolência, cefaleia
Frequentes	Ataxia, coordenação anómala, tremores, disartria, amnésia, diminuição da memória, perturbações da atenção, parestesias, hipoestesia, sedação, distúrbio do equilíbrio, letargia
Pouco frequentes	Síncope, estupor, mioclonia, <i>perda de consciência</i> , hiperatividade psicomotora, discinesia, tontura postural, tremor intencional, nistagmo, perturbação cognitiva, <i>perturbações mentais</i> , alterações no discurso, hiporreflexia, hiperestesia, sensação de queimadura, ageusia, <i>mal-estar</i>
Raros	<i>Convulsões</i> , parosmia, hipocinesia, disgrafia

Classes de Sistemas de Órgãos	Reações Adversas Medicamentosas
Afeções oculares	
Frequentes	Visão turva, diplopia
Pouco frequentes	Perda de visão periférica, perturbação visual, edema dos olhos, alterações do campo visual, acuidade visual reduzida, dor ocular, astenopia, fotsia, xeroftalmia, aumento do lacrimejo, irritação ocular
Raros	<i>Perda de visão, queratite</i> , oscilopsia, alteração da percepção da profundidade visual, midríase, estrabismo, brilho visual
Afeções do ouvido e do labirinto	
Frequentes	Vertigens
Pouco frequentes	Hiperacusia
Cardiopatias	
Pouco frequentes	Taquicardia, bloqueio auriculoventricular de primeiro grau, bradicardia sinusal, <i>insuficiência cardíaca congestiva</i>
Raros	<i>Prolongamento do intervalo QT</i> , taquicardia sinusal, arritmia sinusal
Vasculopatias	
Pouco frequentes	Hipotensão, hipertensão, afrontamentos, rubores, arrefecimento periférico
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	
Pouco frequentes	Dispneia, epítaxis, tosse, congestão nasal, rinite, ressonar, secreta nasal
Raros	<i>Edema pulmonar</i> , sensação de aperto na garganta
Doenças gastrointestinais	
Frequentes	Vómitos, <i>náuseas</i> , obstipação, <i>diarreia</i> , flatulência, distensão abdominal, xerostomia
Pouco frequentes	Doença de refluxo gastroesofágico, sialorreia, hipoestesia oral
Raros	Ascite, pancreatite, <i>edema da língua</i> , disfagia
Afeções hepatobiliares	
Pouco frequentes	Enzimas hepáticas elevadas*
Raros	Icterícia
Muito raros	Insuficiência hepática, hepatite
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	
Pouco frequentes	Erupção papular, urticária, hiperidrose, <i>prurido</i>
Raros	<i>Síndrome de Stevens-Johnson</i> , suores frios
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	
Frequentes	Cãibras musculares, artralguas, dores de costas, dores nos membros, espasmo cervical
Pouco frequentes	Edema das articulações, mialgias, espasmos musculares, cervicalgia, rigidez muscular
Raros	Rabdomiólise
Doenças renais e urinárias	
Pouco frequentes	Incontinência urinária, disúria
Raros	Insuficiência renal, oligúria, <i>retenção urinária</i>
Doenças dos órgãos genitais e da mama	
Frequentes	Disfunção erétil
Pouco frequentes	Disfunção sexual, atraso na ejaculação, dismenorreia, mastodinia
Raros	Amenorreia, corrimento mamário, aumento mamário, <i>ginecomastia</i>
Perturbações gerais e alterações no local de administração	
Frequentes	Edema periférico, edema, alteração da marcha, queda, sensação de embriaguez, sensação anormal, fadiga
Pouco frequentes	Edema generalizado, <i>edema facial</i> , sensação de aperto torácico, dor, pirexia, sede, arrepios, astenia

Classes de Sistemas de Órgãos	Reações Adversas Medicamentosas
Exames complementares de diagnóstico	
Frequentes	Aumento de peso
Pouco frequentes	Elevação de creatina fosfoquinase sanguínea, elevação da glicemia, número de plaquetas diminuído, elevação de creatinemia, diminuição do potássio no sangue, perda de peso
Raros	Diminuição dos glóbulos brancos

*Alanina aminotransferase (ALT) aumentada, Aspartato aminotransferase (AST) aumentado.

Em alguns doentes foram observados sintomas de privação após a descontinuação do tratamento, de curta ou longa duração, com pregabalina. Foram mencionados as seguintes reações: insónia, cefaleias, náuseas, ansiedade, diarreia, síndrome gripal, convulsão, nervosismo, depressão, dor, hiperidrose e tonturas, sugestivas de dependência física. O doente deve ser informado acerca destes no início do tratamento.

No que se refere à descontinuação do tratamento de longa duração com pregabalina, os dados sugerem que a incidência e gravidade dos sintomas de privação podem estar relacionadas com a dose.

População pediátrica

O perfil de segurança da pregabalina observado em quatro estudos pediátricos em doentes com crises epilépticas parciais, com ou sem generalização secundária (estudo de eficácia e segurança com 12 semanas de duração em doentes com 4 a 16 anos de idade, n=295; estudo de eficácia e segurança com 14 dias de duração em doentes com idade entre 1 mês e menos de 4 anos, n=175; estudo farmacocinético e de tolerabilidade, n=65; e estudo aberto de seguimento para avaliar a segurança com duração de 1 ano, n=54) foi semelhante ao observado em estudos com adultos com epilepsia. Os acontecimentos adversos mais frequentemente observados no estudo de 12 semanas de tratamento com pregabalina foram sonolência, pirexia, infeção do trato respiratório superior, aumento do apetite, aumento de peso e nasofaringite. Os acontecimentos adversos mais frequentemente observados no estudo de 14 dias de duração com tratamento com pregabalina foram sonolência, infeção do trato respiratório superior e pirexia (ver secções 4.2, 5.1 e 5.2).

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através de:

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>
(preferencialmente)

ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Na experiência pós-comercialização, as reações adversas observadas com maior frequência, quando a pregabalina foi administrada em sobredosagem, incluíram sonolência, estado confusional, agitação e instabilidade psicomotora. Também foram notificadas convulsões.

Foram notificados, raramente, casos de coma.

O tratamento da sobredosagem com pregabalina deve englobar medidas gerais de suporte e pode incluir hemodiálise, se necessário (ver secção 4.2, Tabela 1).

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Antiepiléticos, outros antiepiléticos, código ATC: N03AX16
A substância ativa, pregabalina, é um análogo do ácido gama-aminobutírico [ácido (S)-3-(aminometil)- 5-metil-hexanoico].

Mecanismo de ação

A pregabalina liga-se a uma subunidade auxiliar (proteína $\alpha_2\text{-}\delta$) dos canais de cálcio dependentes da voltagem no sistema nervoso central.

Eficácia e segurança clínicas

Dor neuropática

A eficácia foi demonstrada em ensaios realizados na neuropatia diabética, na nevralgia pós-herpética e na lesão da medula espinhal. A eficácia não foi estudada noutros modelos de dor neuropática.

A pregabalina foi estudada em 10 ensaios clínicos controlados com duração até 13 semanas com duas tomas diárias (BID) e com duração até 8 semanas com três tomas diárias (TID). Globalmente, os perfis de segurança e eficácia para os regimes posológicos BID e TID foram similares.

Em ensaios clínicos até 12 semanas para a dor neuropática periférica e central, observou-se redução da dor na primeira semana, que persistiu durante todo o período de tratamento.

Em ensaios clínicos controlados em dor neuropática periférica, 35% dos doentes tratados com pregabalina e 18% dos doentes com placebo sentiram uma melhoria de 50% na classificação da dor. Para os doentes que não sentiram sonolência, a referida melhoria foi observada em 33% dos tratados com pregabalina e 18% dos doentes com placebo. Para os doentes que sentiram sonolência, as taxas de resposta foram de 48% com pregabalina e 16% com placebo.

No ensaio clínico controlado em dor neuropática central, 22% dos doentes tratados com pregabalina e 7% dos doentes com placebo sentiram uma melhoria de 50% na classificação da dor.

Epilepsia

Tratamento adjuvante

A pregabalina foi estudada em 3 ensaios clínicos controlados com a duração de 12 semanas e posologia BID ou TID. Globalmente, os perfis de segurança e eficácia dos regimes posológicos BID e TID foram similares.

Observou-se uma redução na frequência de crises epiléticas a partir da Semana 1.

População pediátrica

A eficácia e segurança da pregabalina como tratamento adjuvante na epilepsia em doentes pediátricos com menos de 12 anos de idade e adolescentes ainda não foram estabelecidas. Os acontecimentos adversos observados num estudo farmacocinético e de tolerabilidade, com a participação de doentes dos 3 meses aos 16 anos de idade (n=65) com crises epiléticas parciais, foram semelhantes aos observados nos adultos. Os resultados de um estudo controlado por placebo com 12 semanas de duração em 295 doentes pediátricos dos 4 aos 16 anos de idade e um estudo controlado por placebo com 14 dias de duração em 175 doentes pediátricos com idade entre 1 mês e menos de 4 anos conduzidos para avaliar a eficácia e segurança da pregabalina como terapêutica adjuvante no tratamento de crises epiléticas parciais e de um estudo aberto de segurança, com duração de 1 ano, que incluiu 54 doentes pediátricos dos 3 meses aos 16 anos de idade com epilepsia indicam que os

acontecimentos adversos pirexia e infeções das vias respiratórias superiores foram observados com mais frequência do que nos estudos com adultos com epilepsia (ver secções 4.2, 4.8 e 5.2).

No estudo de 12 semanas controlado por placebo, os doentes pediátricos (4 a 16 anos de idade) foram atribuídos a 2,5 mg/kg/dia de pregabalina (máximo de 150 mg/dia), 10 mg/kg/dia de pregabalina (máximo de 600 mg/dia) ou placebo. A percentagem de indivíduos com pelo menos 50% de redução em crises epiléticas parciais, quando comparado com o *baseline*, foi 40,6% em indivíduos tratados com 10 mg/kg/dia de pregabalina ($p=0,0068$ versus placebo), 29,1% em indivíduos tratados com 2,5 mg/kg/dia de pregabalina ($p=0,2600$ versus placebo) e 22,6% em indivíduos a receber placebo.

No estudo de 14 dias controlado por placebo, os doentes pediátricos (1 mês a menos de 4 anos de idade) foram atribuídos aos grupos de 7 mg/kg/dia de pregabalina, 14 mg/kg/dia de pregabalina ou placebo. A mediana da frequência das crises epiléticas a cada 24 horas no início do estudo e na visita final foi de 4,7 e 3,8 para a dose de 7 mg/kg/dia de pregabalina, de 5,4 e 1,4 para a dose de 14 mg/kg/dia de pregabalina e de 2,9 e 2,3 para o placebo, respetivamente. A dose de 14 mg/kg/dia de pregabalina reduziu significativamente a frequência do início das crises parciais após transformação logarítmica versus o placebo ($p=0,0223$); a dose de 7 mg/kg/dia de pregabalina não demonstrou qualquer melhoria relativamente ao placebo.

Monoterapia (doentes recém-diagnosticados)

A pregabalina foi estudada num ensaio clínico controlado com a duração de 56 semanas e posologia BID. A pregabalina não alcançou a não-inferioridade em relação à lamotrigina com base no indicador de 6 meses livres de crises epiléticas. A pregabalina e lamotrigina foram igualmente seguras e bem toleradas.

Perturbação de ansiedade generalizada

A pregabalina foi estudada em 6 ensaios controlados com a duração de 4-6 semanas, num estudo anterior com a duração de 8 semanas e num estudo, de longa duração, de prevenção da recaída, em dupla ocultação, com 6 meses de duração.

A partir da Semana 1 verificou-se um alívio dos sintomas da perturbação de ansiedade generalizada medido através da escala de Hamilton para a Ansiedade (*Hamilton Anxiety Rating Scale (HAM-A)*).

Em ensaios clínicos controlados (4-8 semanas de duração), 52% dos doentes tratados com pregabalina e 38% dos doentes tratados com placebo tiveram uma melhoria de pelo menos 50% na pontuação global da HAM-A, desde a *baseline* até ao *endpoint*.

Em ensaios controlados, a proporção de doentes tratados com pregabalina que notificou visão turva foi superior à dos doentes tratados com placebo, que se resolve, na maioria dos casos, com a continuação da terapêutica. Os exames oftalmológicos (incluindo teste da acuidade visual, teste do campo visual formal e exame fundoscópico com dilatação) foram efetuados em mais de 3600 doentes no âmbito de ensaios clínicos controlados. Nestes doentes, a acuidade visual reduziu em 6,5% dos doentes tratados com pregabalina e 4,8% dos doentes tratados com placebo. Foram detetadas alterações do campo visual em 12,4% dos doentes tratados com pregabalina e 11,7% dos doentes tratados com placebo. Foram observadas alterações fundoscópicas em 1,7% dos doentes tratados com pregabalina e 2,1% dos doentes tratados com placebo.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A farmacocinética da pregabalina, observada no estado estacionário, é similar em voluntários sãos, em doentes com epilepsia medicados com antiepiléticos e em doentes com dor crónica.

Absorção

A pregabalina é absorvida rapidamente quando administrada em jejum, sendo as concentrações plasmáticas máximas atingidas dentro de 1 hora após administração de doses únicas e reiteradas. A biodisponibilidade da pregabalina, por via oral, é de $\geq 90\%$, sendo independente da dose. Após administração reiterada, o estado estacionário é atingido dentro de 24 a 48 horas. A taxa de absorção

da pregabalina diminui quando o fármaco é administrado com alimentos, o que resulta numa redução de cerca de 25-30% no valor de C_{max} e num atraso de, aproximadamente, 2,5 horas no valor de t_{max} . Porém, a administração da pregabalina com alimentos não tem efeitos clinicamente significativos na extensão da absorção da pregabalina.

Distribuição

Nos estudos pré-clínicos, a pregabalina demonstrou atravessar a barreira hematoencefálica em ratinhos, ratos e macacos. Verificou-se que a pregabalina atravessa a placenta em ratos e está presente no leite de fêmeas do rato. Nos humanos, o volume de distribuição aparente de pregabalina, após administração oral, é de, aproximadamente, 0,56 l/kg. A pregabalina não se liga às proteínas plasmáticas.

Biotransformação

A pregabalina sofre metabolização negligenciável nos humanos. Após uma dose de pregabalina marcada radioactivamente, cerca de 98% da radioatividade recuperada na urina correspondiam a pregabalina na forma inalterada. O derivado N-metilado da pregabalina, o principal metabolito da pregabalina detetado na urina, representava 0,9% da dose. Nos estudos pré-clínicos, não houve indicação de racemização do enantiómero S de pregabalina em enantiómero R.

Eliminação

A pregabalina é eliminada da circulação sistémica principalmente por excreção renal na forma inalterada do fármaco. A semivida média de eliminação da pregabalina é de 6,3 horas. A depuração plasmática e a depuração renal de pregabalina são diretamente proporcionais à depuração da creatinina (ver secção 5.2, Compromisso renal).

É necessário ajustar a dose em doentes com função renal diminuída ou nos hemodialisados (ver secção 4.2, Tabela 1).

Linearidade / não linearidade

A farmacocinética da pregabalina é linear dentro do intervalo posológico diário recomendado. A variabilidade farmacocinética interindividual é baixa (< 20%). A farmacocinética das doses reiteradas é previsível a partir dos dados referentes à dose única. Assim, não existe necessidade de monitorizar as concentrações plasmáticas de pregabalina, por rotina.

Sexo

Os ensaios clínicos indicam que o sexo não tem influência clinicamente significativa nas concentrações plasmáticas da pregabalina.

Compromisso renal

A depuração de pregabalina é diretamente proporcional à depuração da creatinina. Além disto, a pregabalina é, removida do plasma por hemodiálise de forma efetiva (após uma sessão de 4 horas de hemodiálise, as concentrações de pregabalina encontram-se reduzidas em cerca de 50%). Como a eliminação renal é a principal via de eliminação, é necessário reduzir a dose em doentes com compromisso renal e complementar a dose depois da hemodiálise (ver secção 4.2, Tabela 1).

Afeção hepática

Não se realizaram estudos farmacocinéticos específicos em doentes com função hepática comprometida. Como a pregabalina não sofre metabolismo significativo e é excretada, predominantemente, na urina na sua forma inalterada, não se prevê que a diminuição da função hepática altere, significativamente, as concentrações plasmáticas de pregabalina.

População pediátrica

A farmacocinética da pregabalina foi avaliada em doentes pediátricos com epilepsia (faixas etárias: 1 a 23 meses, 2 a 6 anos, 7 a 11 anos e 12 a 16 anos) com doses de 2,5, 5, 10 e 15 mg/kg/dia, num estudo farmacocinético e de tolerabilidade.

Após a administração da pregabalina por via oral em doentes pediátricos em jejum, em geral, o tempo até à concentração plasmática máxima foi semelhante em toda a faixa etária e ocorreu 0,5 a 2 horas após a dose.

Os parâmetros da C_{max} e da AUC da pregabalina aumentaram linearmente com o aumento da dose em cada faixa etária. A AUC foi 30% mais baixa nos doentes pediátricos com um peso inferior a 30 kg devido a um aumento da depuração ajustada ao peso corporal de 43% nestes doentes, em comparação com os doentes com ≥ 30 kg.

A semivida terminal média da pregabalina foi cerca de 3 a 4 horas em doentes pediátricos até aos 6 anos de idade e de 4 a 6 horas nos doentes com 7 anos de idade ou mais.

A análise farmacocinética da população demonstrou que a depuração da creatinina foi uma covariável significativa da depuração oral da pregabalina, que o peso corporal foi uma covariável significativa do volume de distribuição oral aparente da pregabalina e que estas relações foram semelhantes nos doentes pediátricos e nos doentes adultos.

A farmacocinética da pregabalina em doentes com menos de 3 meses de idade não foi ainda estudada (ver secções 4.2, 4.8 e 5.1).

Idosos

A depuração de pregabalina tende a diminuir com a idade. Esta redução na depuração da pregabalina oral é consistente com as reduções observadas na depuração de creatinina associadas ao envelhecimento. Pode ser necessário reduzir a dose de pregabalina em doentes com compromisso da função renal relacionado com a idade (ver secção 4.2, Tabela 1).

Lactantes

A farmacocinética de 150 mg de pregabalina administrada a cada 12 horas (dose diária de 300 mg) foi avaliada em 10 mulheres a amamentar no mínimo 12 semanas após o parto. A amamentação teve pouca ou nenhuma influência na farmacocinética da pregabalina. A pregabalina foi excretada no leite materno numa concentração média no estado estacionário de aproximadamente 76% da concentração do plasma materno. A dose infantil estimada no leite materno (presumindo um consumo médio de leite materno de 150 ml/kg/dia) de mulheres que tomam 300 mg/dia ou a dose máxima de 600 mg/dia seria de 0,31 ou 0,62 mg/kg/dia, respetivamente. Estas doses estimadas são de, aproximadamente, 7% da dose total diária materna, com base em mg/kg.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Em estudos convencionais de segurança farmacológica realizados em animais, a pregabalina foi bem tolerada em doses clinicamente relevantes. Nos estudos de toxicidade de dose repetida em ratos e macacos, observaram-se efeitos no SNC, nomeadamente hipoatividade, hiperatividade e ataxia.

Verificou-se um aumento da incidência de atrofia da retina, habitualmente observada em ratos albinos idosos, após exposição prolongada a pregabalina, com exposições ≥ 5 vezes a exposição humana média com a dose máxima clinicamente recomendada.

A pregabalina não foi teratogénica em ratinhos, ratos ou coelhos. Só se verificou toxicidade fetal em ratos e coelhos com exposições consideravelmente superiores à exposição humana. Nos estudos de toxicidade pré-natal/pós-natal, a pregabalina induziu toxicidade no desenvolvimento dos descendentes de ratos, com exposições > 2 vezes a exposição humana máxima recomendada.

Foram observados efeitos adversos na fertilidade em ratos macho e fêmea apenas para exposição a terapêuticas suficientemente em excesso. Os efeitos adversos nos órgãos reprodutores masculinos e nos parâmetros do esperma foram reversíveis e ocorreram apenas para exposições a terapêutica suficientemente em excesso ou foram associados com processos degenerativos espontâneos nos órgãos reprodutores masculinos do rato. Por este motivo os efeitos foram considerados de pouca ou nenhuma relevância clínica.

Com base nos resultados de uma bateria de testes *in vitro* e *in vivo*, a pregabalina não é genotóxica.

Foram realizados estudos de carcinogenicidade em ratos e ratinhos com duração de dois anos. Não foram observados tumores em ratos com uma exposição 24 vezes superior à exposição humana média de uma dose clínica máxima recomendada de 600 mg/dia. Em ratinhos, não foi detectado um aumento da incidência de tumores com uma exposição similar à exposição humana média, mas foi observado um aumento da incidência de hemangiosarcoma com exposições superiores. O mecanismo não genotóxico de formação de tumores induzidos pela pregabalina em ratinhos envolve alterações plaquetárias e proliferação celular endotelial associada. Estas alterações plaquetárias não estiveram presentes em ratos ou no ser humano em estudos clínicos de curta duração e longa duração limitada. Não existem evidências que sugiram um risco associado para o ser humano.

Em ratos juvenis, os tipos de toxicidade não diferem qualitativamente dos observados em ratos adultos. Contudo, os ratos juvenis são mais sensíveis. Com exposição a doses terapêuticas, observou-se evidência de sinais clínicos de hiperatividade do SNC e bruxismo, e algumas variações no crescimento (supressão temporária do ganho de peso corporal). Observaram-se efeitos no ciclo de cio com 5 vezes a exposição terapêutica humana. Observou-se, em ratos juvenis, uma redução da resposta ao alarme sonoro 1-2 semanas depois de uma exposição > 2 vezes à exposição terapêutica humana. Nove semanas após a exposição, este efeito já não foi observado.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Lyrice 25 mg, 50 mg, 150 mg cápsulas

Conteúdo da cápsula:

Lactose mono-hidratada
Amido de milho
Talco

Invólucro da cápsula:

Gelatina
Dióxido de titânio (E171)
Laurilsulfato de sódio
Sílica coloidal anidra
Água purificada

Tinta de impressão:

Goma laca
Óxido de ferro negro (E172)
Propilenoglicol
Hidróxido de potássio

Lyrice 75 mg, 100 mg, 200 mg, 225 mg, 300 mg cápsulas

Conteúdo da cápsula:

Lactose mono-hidratada
Amido de milho
Talco

Cápsula:

Gelatina

Dióxido de titânio (E171)

Laurilsulfato de sódio

Sílica coloidal anidra

Água purificada

Óxido de ferro vermelho (E172)

Tinta de impressão:

Goma laca

Óxido de ferro negro (E172)

Propilenoglicol

Hidróxido de potássio

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Lyrica 25 mg cápsulas

Embalagens contendo 14, 21, 56, 84, 100 ou 112 cápsulas acondicionadas em blisters de PVC/Alumínio.

Embalagem contendo 100 x 1 cápsulas acondicionadas em blisters perfurados para dose unitária de PVC/alumínio.

Frascos de HDPE contendo 200 cápsulas.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Lyrica 50 mg cápsulas

Embalagens contendo 14, 21, 56, 84 ou 100 cápsulas acondicionadas em blisters de PVC/Alumínio.

Embalagem contendo 100 x 1 cápsulas acondicionadas em blisters perfurados para dose unitária de PVC/alumínio.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Lyrica 75 mg cápsulas

Embalagens contendo 14, 56, 70, 100 ou 112 cápsulas acondicionadas em blisters de PVC/Alumínio.

Embalagem contendo 100 x 1 cápsulas acondicionadas em blisters perfurados para dose unitária de PVC/alumínio.

Frascos de HDPE contendo 200 cápsulas.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Lyrica 100 mg cápsulas

Embalagens contendo 21, 84 ou 100 cápsulas acondicionadas em blisters de PVC/Alumínio.

Embalagem contendo 100 x 1 cápsulas acondicionadas em blisters perfurados para dose unitária de PVC/alumínio.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Lyrice 150 mg cápsulas

Embalagens contendo 14, 56, 100 ou 112 cápsulas acondicionadas em blisters de PVC/Alumínio.
Embalagem contendo 100 x 1 cápsulas acondicionadas em blisters perfurados para dose unitária de PVC/alumínio.

Frascos de HDPE contendo 200 cápsulas.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Lyrice 200 mg cápsulas

Embalagens contendo 21, 84 ou 100 cápsulas acondicionadas em blisters de PVC/Alumínio.

Embalagem contendo 100 x 1 cápsulas acondicionadas em blisters perfurados para dose unitária de PVC/alumínio.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Lyrice 225 mg cápsulas

Embalagens contendo 14, 56 ou 100 cápsulas acondicionadas em blisters de PVC/Alumínio.

Embalagem contendo 100 x 1 cápsulas acondicionadas em blisters perfurados para dose unitária de PVC/alumínio.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Lyrice 300 mg cápsulas

Embalagens contendo 14, 56, 100 ou 112 cápsulas acondicionadas em blisters de PVC/Alumínio.

Embalagem contendo 100 x 1 cápsulas acondicionadas em blisters perfurados para dose unitária de PVC/alumínio.

Frascos de HDPE contendo 200 cápsulas.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Não existem requisitos especiais de eliminação.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Upjohn EESV
Rivium Westlaan 142
2909 LD Capelle aan den IJssel
Países Baixos

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Lyrice 25 mg cápsulas

EU/1/04/279/001-005

EU/1/04/279/026

EU/1/04/279/036

EU/1/04/279/046

Lyrice 50 cápsulas

EU/1/04/279/006-010

EU/1/04/279/037

Lyrice 75 mg cápsulas

EU/1/04/279/011-013

EU/1/04/279/027

EU/1/04/279/030

EU/1/04/279/038

EU/1/04/279/045

Lyrica 100 mg cápsulas

EU/1/04/279/014-016

EU/1/04/279/39

Lyrica 150 mg cápsulas

EU/1/04/279/017-019

EU/1/04/279/028

EU/1/04/279/031

EU/1/04/279/040

Lyrica 200 mg cápsulas

EU/1/04/279/020 – 022

EU/1/04/279/041

Lyrica 225 mg cápsulas

EU/1/04/279/033 – 035

EU/1/04/279/042

Lyrica 300 mg cápsulas

EU/1/04/279/023 – 025

EU/1/04/279/029

EU/1/04/279/032

EU/1/04/279/043

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 06 de julho de 2004

Data da última renovação: 06 de julho de 2009

10. DATA DE REVISÃO DO TEXTO

2 de junho de 2020

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.