



DOCUMENTO LOCAL DE PRODUCTO

Título del Documento de Producto: Pregabalina
Fecha de la última revisión: 24 de Enero de 2019
Fecha Efectiva: 26 de Junio de 2019
CDS Versión: 21.0

1. NOMBRE DEL PRODUCTO MEDICINAL.

LYRICA®.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.

Cada cápsula dura contiene 25 mg, 50 mg, 75 mg, 150 mg, o 300 mg de pregabalina.

Solución oral: 20 mg/mL.

3. FORMA FARMACÉUTICA.

Cápsulas duras, Solución oral líquida clara e incolora.

4. PARTICULARES CLÍNICOS.

4.1 Indicaciones terapéuticas.

Coadyuvante de convulsiones parciales, con o sin generalización secundaria, en pacientes a partir de los 12 años de edad. Tratamiento del dolor neuropático periférico en adultos. Tratamiento del dolor neuropático central en adultos. Manejo del síndrome de fibromialgia. Para el manejo del trastorno de la ansiedad generalizada (TAG).

4.2 Posología y método de administración.

El rango de dosificación es 150 a 600 mg al día administrados en dos o en tres dosis divididas.

Pregabalina se puede tomar con o sin alimentos.

Dolor neuropático.

El tratamiento con pregabalina se puede iniciar con dosis de 150 mg al día. Según la respuesta y tolerabilidad individual del paciente, la dosis se podrá aumentar a 300 mg al día tras un intervalo de 3 a 7 días, y cuando sea necesario, hasta una dosis máxima de 600 mg tras un intervalo de siete días adicionales.

Fibromialgia.

El rango de dosis usual para la mayoría de los pacientes es de 300 a 450 mg al día administrados en dos dosis divididas. Algunos pacientes pueden recibir un beneficio adicional con la dosis de 600 mg al día. La administración se debe iniciar con 75 mg dos veces al día (150 mg/día) y se puede incrementar a 150 mg dos veces al día (300 mg/día) en el lapso de 1 semana con base en la eficacia y la tolerabilidad. A los pacientes que no experimentan un beneficio suficiente con 300 mg/día se les puede incrementar la dosis a 225 mg dos veces al día (450 mg/día). Si fuera necesario, en algunos pacientes, con base en la respuesta y tolerabilidad individuales, la dosis se puede aumentar a un máximo de 600 mg/día después de una semana adicional.

Epilepsia.

El tratamiento con pregabalina se puede iniciar con una dosis de 150 mg al día. Según la respuesta y tolerabilidad individual del paciente, la dosis se puede aumentar a 300 mg al día después de una semana. La dosis máxima de 600 mg al día se puede alcanzar transcurrida una semana adicional.

Trastorno de ansiedad generalizada.

El rango de dosis es de 150 a 600 mg al día administrados como dos o tres dosis divididas. Se debe evaluar regularmente la necesidad del tratamiento.

El tratamiento con pregabalina se puede iniciar con una dosis de 150 mg al día. De acuerdo a la respuesta y a la tolerabilidad individual del paciente, la dosis se puede aumentar a 300 mg al día después de una semana. Después de otra semana, la dosis se puede incrementar a 450 mg al día. La dosis máxima de 600 mg al día se puede alcanzar después de una semana adicional.

Descontinuación de pregabalina.

Cuando sea necesario descontinuar pregabalina se recomienda que se realice de manera gradual en un mínimo de una semana.

Pacientes con afección renal.

La reducción de dosis en pacientes con funcionamiento renal comprometido se debe individualizar de acuerdo con la depuración de creatinina (CL_{cr}) (ver Sección 5.2 Propiedades Farmacocinéticas, Farmacocinética en grupos especiales de pacientes, Afección renal), como se indica en la Tabla 1 y se determina por la siguiente fórmula:

$$CL_{cr} \text{ (mL/min)} = \frac{[140 - \text{edad (años)}] \times \text{peso (kg)}}{72 \times \text{creatinina sérica (mg/dl)}} \quad (\times 0.85 \text{ para mujeres})$$

Para pacientes que reciban hemodiálisis, la dosis diaria de pregabalina se debe ajustar basándose en el funcionamiento renal. Además de la dosis diaria, se debe dar una dosis suplementaria de inmediato tras cada tratamiento de cuatro horas de hemodiálisis (ver Tabla 1).

Tabla 1. Ajuste de dosis de pregabalina basado en el funcionamiento renal.

Depuración de Creatinina (CL _{cr}) (mL/min)	Dosis Diaria Total de Pregabalina*		Régimen de Dosis
	Dosis inicial (mg/día)	Dosis máxima (mg/día)	
≥60	150	600	BID o TID
≥30 - <60	75	300	BID o TID
≥15 - <30	25 – 50	150	QD o BID
<15	25	75	QD
Dosis suplementaria tras hemodiálisis (mg)			
	25	100	Dosis única ⁺

TID = Tres dosis divididas.

BID = Dos dosis divididas.

QD = Dosis diaria única.

* Dosis diaria total (mg/día) se debe dividir como indique el régimen de dosificación para suministrar mg/dosis.

* La dosis suplementaria es una dosis adicional única.

Uso en pacientes con afección hepática.

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con alteración de la función hepática (ver Sección 5.2 Propiedades farmacocinéticas, Farmacocinética en grupos especiales de pacientes, alteración de la función hepática).

Uso en niños adolescentes (12 a 17 años de edad).

No se ha establecido la seguridad y eficacia de pregabalina en pacientes pediátricos menores de 12 años y en adolescentes.

El uso en niños no se recomienda (ver Sección 5.3 Datos de seguridad preclínica).

Uso en adultos mayores (de más de 65 años de edad).

Los pacientes adultos mayores quizá requieran reducción de la dosis de pregabalina a causa de disminución del funcionamiento renal (ver Sección 5.2 Propiedades farmacocinéticas, Farmacocinética en grupos especiales de pacientes, adultos mayores (de más de 65 años de edad)).

4.3 Contraindicaciones.

Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes.

4.4 Advertencias especiales y precauciones de uso.

Tratamiento del dolor neuropático central debido a lesión de la médula espinal: En el tratamiento del dolor neuropático central debido a lesión de la médula espinal se incrementó la incidencia de reacciones adversas en general, reacciones adversas a nivel del SNC y especialmente somnolencia. Esto puede atribuirse a un efecto aditivo debido a los medicamentos concomitantes (p. ej., agentes antiespasmódicos) necesarios para esta patología. Este hecho debe tenerse en cuenta cuando se prescriba pregabalina en estos casos.

Disminución de la funcionalidad del tracto gastrointestinal inferior: Durante el periodo poscomercialización se han notificado casos relacionados con la disminución de la funcionalidad del tracto gastrointestinal inferior (p. ej., obstrucción intestinal, íleo parálítico, estreñimiento) al administrarse pregabalina conjuntamente con medicamentos con potencial para producir estreñimiento, como los analgésicos opioides. En caso de que se vayan a administrar en combinación pregabalina y opioides, debe considerarse la utilización de medidas para evitar el estreñimiento (especialmente en mujeres y pacientes de edad avanzada).

Encefalopatía: se han informado casos de encefalopatía, principalmente en pacientes con enfermedades subyacentes que podrían haber causado la encefalopatía.

Se han reportado ideas y conductas suicidas en pacientes tratados con antiepilépticos para varias indicaciones. Un metanálisis de estudios aleatorizados controlados con placebo realizados con antiepilépticos, también mostró un pequeño aumento del riesgo de ideas y conductas suicidas. Se desconoce el mecanismo de este riesgo y los datos disponibles no excluyen la posibilidad de aumento del riesgo con pregabalina.

Por lo tanto deberá controlarse a los pacientes con relación a la aparición de signos de ideas y conductas suicidas y considerarse el tratamiento apropiado. Debe recomendarse a los pacientes (y sus cuidadores) buscar asesoría médica si aparecen signos de ideas y conductas suicidas.

Pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa Lapp o mal absorción de glucosa-galactosa, no deben tomar este medicamento.

Algunos pacientes diabéticos que aumenten de peso bajo tratamiento con pregabalina quizá requieran ajuste de medicamentos hipoglicemiantes.

Ha habido reportes en la experiencia post-mercadeo de reacciones de hipersensibilidad, incluyendo casos de angioedema. La Pregabalina debe ser discontinuada inmediatamente si se presentan signos de angioedema, como hinchazón facial, perioral o de vías aéreas superiores.

El tratamiento con pregabalina se ha asociado con mareo y somnolencia, los cuales podrían incrementar la ocurrencia de lesiones accidentales (caídas) en poblaciones de edad avanzada. También ha habido reportes posteriores a la comercialización de pérdida de la conciencia, confusión y discapacidad mental. Por lo tanto, se aconsejará al paciente que tenga cautela hasta estar familiarizado con los efectos potenciales del medicamento.

En la experiencia posterior a la comercialización, se ha reportado visión borrosa transitoria y otros cambios en la agudeza visual en pacientes tratados con pregabalina. La suspensión de la pregabalina puede dar como resultado la resolución o la mejoría de estos síntomas visuales.

No se cuenta con datos suficientes para el retiro de medicamentos antiepilépticos concomitantes, una vez alcanzado el control de las convulsiones con pregabalina como tratamiento adicional, con objeto de llegar a monoterapia con pregabalina.

Tras discontinuación del tratamiento a corto plazo y largo plazo con pregabalina, se han observado síntomas de abstinencia en algunos pacientes. Se han mencionado los siguientes eventos: insomnio, cefalea, náusea, ansiedad, hiperhidrosis y diarrea.

No se ha determinado si la pregabalina es activa en receptores asociados con drogas de abuso. Se han reportado casos de uso incorrecto y de abuso en la base de datos posteriores a la comercialización. Al igual que con cualquier fármaco activo en el sistema nervioso central, evalúe cuidadosamente al paciente para determinar si presenta antecedentes de drogadicción y observe si hay indicios de un uso incorrecto o de abuso de la pregabalina (por ejemplo, desarrollo de tolerancia, aumento de la dosis o conducta compulsiva de búsqueda del fármaco).

Aunque los efectos de la suspensión del tratamiento en la reversibilidad de la insuficiencia renal no se han evaluado sistémicamente, se ha reportado una mejoría en la función renal después de la suspensión del tratamiento o de reducir la dosis de la pregabalina.

Aunque no hay una relación causal identificada entre la exposición a pregabalina e insuficiencia cardíaca congestiva, se han recibido reportes post-mercadeo de insuficiencia cardíaca congestiva en algunos pacientes tratados con pregabalina. En estudios a corto plazo en pacientes sin enfermedad cardíaca o vascular periférica, clínicamente significativa, no hubo asociación aparente entre edema periférico y las complicaciones cardiovasculares, como hipertensión o insuficiencia cardíaca congestiva. Como se cuenta con datos limitados en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva severa, la pregabalina debe ser usada con cautela en este grupo de pacientes (ver Sección 4.8 Efectos indeseables).

Se recomienda tener precaución cuando se prescribe pregabalina concomitantemente con opioides debido al riesgo de depresión del SNC. En un estudio observacional de usuarios de opioides, aquellos pacientes que tomaron pregabalina concomitantemente con un opioide tuvieron un mayor riesgo de muerte relacionada con opioides en comparación con el uso de opioides solos Odds ratio ajustado [aOR], 1.68 [IC 95%, 1.19 a 2.36]).

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Dado que la pregabalina se excreta predominantemente sin cambio alguno en orina, experimenta un metabolismo despreciable en humanos (<2% de la dosis se recupera en orina en forma de metabolitos), no inhibe el metabolismo de fármacos *in vitro* y no tiene unión a proteínas plasmáticas, tiene muy pocas probabilidades de producir o estar sujeta a interacciones farmacocinéticas.

En consecuencia, en estudios *in vivo* no se observaron interacciones farmacocinéticas clínicamente relevantes entre pregabalina y fenitoína, carbamazepina, ácido valproico, lamotrigina, gabapentina, lorazepam, oxicodona o etanol. El análisis de farmacocinética poblacional indica que los antidiabéticos orales, los diuréticos, la insulina, el fenobarbital, la tiagabina y el topiramato, no produjeron efecto clínicamente significativo sobre la depuración de pregabalina.

La co-administración de pregabalina con los anticonceptivos orales noretisterona y/o etinil estradiol, no influye en la farmacocinética del estado estable de cualquiera de estas sustancias. La pregabalina podría potenciar los efectos de etanol y lorazepam. En estudios clínicos controlados, las dosis orales múltiples de pregabalina co-administradas con oxicodona, lorazepam o etanol no produjeron efectos clínicamente importantes sobre la respiración. La pregabalina parece ser aditiva en el deterioro de la función motora cognitiva y gruesa causada por la oxicodona.

En la experiencia posterior a la comercialización, existen reportes de insuficiencia respiratoria, coma y muertes en pacientes que toman pregabalina y otros medicamentos depresores del SNC, incluidos pacientes que presenten abuso de sustancias. Existen reportes post-mercadeo de eventos relacionados con función reducida del tracto gastrointestinal inferior (Por ejemplo, obstrucción intestinal, íleo paralítico, constipación) cuando se administró de manera concomitante pregabalina con medicamentos que tienen el potencial de producir constipación, tales como, analgésicos opioides.

No se realizaron estudios específicos de interacción farmacodinámica en voluntarios de edad avanzada.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia.

Embarazo.

No se tienen datos adecuados sobre el uso de pregabalina en mujeres embarazadas.

Estudios en animales han demostrado toxicidad reproductiva (ver Sección 5.3 Datos de seguridad preclínica). Se desconoce el riesgo potencial en humanos. En consecuencia, no se debe usar pregabalina durante el embarazo a menos que el beneficio para la madre compense de manera clara el riesgo potencial para el feto. Es necesario usar anticoncepción eficaz en mujeres con potencial reproductivo.

Lactancia.

Pregabalina se excreta en la leche de mujeres lactantes (ver Sección 5.2 Propiedades Farmacocinéticas). Como se desconoce la seguridad de pregabalina en los niños, no se recomienda la lactancia materna durante el tratamiento con pregabalina. Debe tomarse una decisión sobre la interrupción de la lactancia materna o suspender la terapia con pregabalina teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la mujer.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y usar máquinas.

La pregabalina puede provocar mareo y somnolencia y por lo tanto podría influir sobre la capacidad de manejar o usar maquinarias. Se aconseja que el paciente no maneje, opere maquinaria compleja o realice alguna otra actividad potencialmente peligrosa hasta que se sepa si este medicamento afecta su capacidad para realizar dichas actividades.

4.8 Efectos indeseables.

En el programa clínico de pregabalina participaron más de 12000 pacientes que fueron expuestos a pregabalina, de los cuales más de 7000 participaron en estudios controlados doble ciego con placebo. Las reacciones adversas reportadas de manera más frecuente fueron mareo y somnolencia. Las reacciones adversas en general fueron de intensidad leve a moderada. En todos los estudios controlados, la tasa de discontinuación a causa de reacciones adversas fue de 14% para pacientes tratados con pregabalina y de 5% en pacientes tratados con placebo. Las reacciones adversas que más comúnmente ocasionaron la discontinuación de los grupos de tratamiento de pregabalina fueron mareo y somnolencia.

Las reacciones adversas al medicamento seleccionadas que se relacionaron con el tratamiento en el análisis acumulado de los estudios clínicos se mencionan en la LLD_Col_CDSv21.0_26Jun2019_v3

siguiente tabla según la Clasificación de órganos y sistemas (SOC). La frecuencia de estos términos se basó en reacciones adversas al medicamento de toda causalidad en el conjunto de datos del estudio clínico (muy común ($\geq 1/10$), común ($\geq 1/100$, $< 1/10$), poco común ($\geq 1/1000$, $< 1/100$) y raro ($< 1/1000$)).

Las reacciones adversas listadas también se pueden asociar con la enfermedad subyacente y/o medicamentos concomitantes.

Tabla 2. Reacciones Adversas al Medicamento de la Experiencia en Estudios

Clasificación de órganos y sistemas	Reacciones adversas al medicamento.
Infecciones e infestaciones	
Común	Nasofaringitis.
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático	
Poco común	Neutropenia.
Trastornos metabólicos y de la nutrición	
Comunes	Aumento del apetito.
Poco comunes	Anorexia, hipoglicemia.
Trastornos psiquiátricos	
Comunes	Estado de ánimo eufórico, confusión, irritabilidad, depresión, desorientación, insomnio, disminución de la libido.
Poco comunes	Alucinación, inquietud, agitación, depresión, estado de ánimo elevado, labilidad anímica, despersonalización, sueños anormales, dificultad para encontrar palabras, aumento de la libido, anorgasmia.
Raros	Ataque de pánico, desinhibición, apatía.
Trastornos del sistema nervioso	
Muy comunes	Mareo, somnolencia.
Comunes	Ataxia, coordinación anormal, temblores, disartria, amnesia, alteración de la memoria, perturbación de la atención, parestesia, hipoestesia, sedación, trastorno del equilibrio, letargo.
Poco comunes	Síncope, mioclonías, hiperactividad psicomotora, discinesia, mareo postural, temblor intencional, nistagmus, trastorno cognitivo, trastorno del habla, hiporreflexia, hiperestesia, sensación quemante.
Clínicos.	
Raros	Estupor, parosmia, hipoquinesia, ageusia, disgrafía.
Trastornos oculares	

Comunes	Visión borrosa, diplopia
Poco comunes	Pérdida de visión periférica, perturbación visual, inflamación ocular, defecto en el campo visual, reducción de la agudeza visual, dolor ocular, astenopia, fotopsia, ojo seco, aumento de lagrimeo, irritación ocular.
Raros	Oscilopsia, alteración de la percepción de profundidad visual, midriasis, estrabismo, brillantez visual.
Trastornos auditivos y del laberinto	
Comunes	Vértigo.
Poco Comunes	Hiperacusia.
Trastornos cardiacos	
Poco comunes	Taquicardia, bloqueo auriculoventricular de primer grado, bradicardia sinusal.
Raros	Taquicardia sinusal, arritmia sinusal. Prolongación del intervalo QT.
Trastornos vasculares	
Raros	Hipotensión, hipertensión, oleadas de calor, ruborización, frialdad periférica.
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales	
Poco comunes	Disnea, epistaxis, tos, congestión nasal, rinitis, ronquido.
Raros	Sensación opresiva en la garganta, resequedad nasal.
Trastornos gastrointestinales	
Comunes	Vómito, estreñimiento, flatulencia, distensión abdominal, boca seca.
Poco comunes	Enfermedad de reflujo gastroesofágico, hipersecreción de saliva, hipoestesia oral.
Raros	Ascitis, pancreatitis, disfagia.
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	
Poco comunes	Erupción papular, urticaria, diaforesis.
Raros	Sudor frío.
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	
Comunes	Calambres musculares, altralgia, dolor de espalda, dolor en miembros, espasmo cervical
Poco comunes	Inflamación de articulaciones, mialgia, contracciones musculares, dolor de cuello, rigidez muscular.
Raros	Rabdomiólisis.
Trastornos renales y urinarios	
Poco comunes	Incontinencia urinaria, disuria.
Raros	Insuficiencia renal, oliguria.
Trastornos del sistema reproductivo y la mama	

Poco comunes	Disfunción eréctil, disfunción sexual, retraso de la eyaculación, dismenorrea.
Raros	Mastalgia, amenorrea, galactorrea, agrandamiento mamario.
Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración	
Comunes	Edema periférico, edema, trastornos de la marcha, caída, sensación de borrachera, sensación anormal y fatiga.
Poco comunes	Edema generalizado, opresión torácica, dolor, pirexia, sed, escalofríos, astenia.
Investigaciones	
Comunes	Aumento de peso.
Poco comunes	Aumento de creatina fosfoquinasa en sangre, aumento de alanina aminotransferasa, aumento de la aspartato aminotransferasa, elevación de la glicemia, reducción del recuento de plaquetas, reducción de potasio en sangre, disminución de peso.
Raras	Disminución del recuento de leucocitos, elevación de creatinina sanguínea.

Las siguientes reacciones adversas al medicamento fueron reportadas durante la VIGILANCIA POST-MERCADEO:

Trastornos del sistema inmune: Poco comunes: hipersensibilidad; Raros: angioedema, reacción alérgica.

Trastornos del sistema nervioso: Muy comunes: Cefalea; Poco comunes: pérdida de la conciencia, alteración mental.

Trastornos oculares: Raros: Queratitis[§].

Trastornos cardíacos: Raros: Insuficiencia cardíaca congestiva.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales: Raros: Edema pulmonar[§].

Trastornos gastrointestinales: Comunes: Náusea, diarrea; Raros: Inflamación de la lengua.

Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo: Poco comunes: Inflamación facial, prurito.

Trastornos renales y urinarios: Raros: Retención urinaria.

Transtornos del sistema reproductivo y trastornos mamarios: Raros:
Ginecomastia[§].

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración: Poco comunes:
Malestar.

§ Frecuencia de la reacción adversa del medicamento estimada con “La Regla de 3”

4.9 Sobredosis.

Con sobredosis hasta de 15g, no se reportaron reacciones adversas inesperadas.

En la experiencia post-comercialización, los eventos adversos más comúnmente reportados con la sobredosis de pregabalina fueron alteración del estado emocional, somnolencia, estado confusional, depresión, agitación e intranquilidad. También se reportaron convulsiones.

El tratamiento de la sobredosis por pregabalina debe incluir medidas generales de apoyo y podría incluir hemodiálisis, de ser necesario (ver Sección **4.2 Posología y método de administración** Tabla 1).

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS.

5.1 Propiedades farmacodinámicas.

Grupo farmacoterapéutico: Antiepilépticos, código ATC: N03A (propuesto).

La sustancia activa, pregabalina, es un análogo del ácido gamma-aminobutírico (ácido (S)-3-(aminometil)-5-metilhexanoico).

Mecanismo de acción.

La pregabalina se une a una subunidad auxiliar (proteína $\alpha_2\text{-}\delta$) de los canales de calcio voltaje dependientes en el sistema nervioso central.

La evidencia de modelos animales con daño nervioso ha mostrado que pregabalina reduce la liberación dependiente de calcio de los neurotransmisores pronociceptivos en la médula espinal, posiblemente por interrupción del tráfico de calcio y/o reducción de corrientes de calcio. La evidencia de otros modelos animales con daño nervioso sugiere que las actividades antinociceptivas de pregabalina, también pueden ser mediadas a través de interacciones con las vías noradrenérgica descendente y serotoninérgica.

Experiencia clínica.

Dolor neuropático.

Se ha demostrado su eficacia en estudios en neuropatía diabética y neuralgia posherpética. Su eficacia no ha sido estudiada en otros modelos de dolor neuropático.

La pregabalina ha sido evaluada en 9 estudios clínicos controlados con duración de hasta de 13 semanas con dosificación dos veces al día, y hasta de ocho semanas con dosificación de tres veces al día. En general, los perfiles de seguridad y eficacia para el régimen de dosificación dos veces al día fueron similares a los del régimen de tres veces al día.

En estudios clínicos con duración hasta de 13 semanas, se observó reducción del dolor transcurrida una Semana, lo cual se mantuvo durante todo el periodo de tratamiento.

En estudios clínicos controlados, el 35% de los pacientes tratados con pregabalina y el 18% de los pacientes tratados con placebo presentaron una mejoría del 50% en la calificación de dolor. En los pacientes que no experimentaron somnolencia, dicha mejoría se observó en 33% de los pacientes tratados con pregabalina y 18% de los pacientes tratados con placebo. En pacientes que experimentaron somnolencia, las tasas de respuesta fueron 48% con pregabalina y 16% con placebo.

Fibromialgia.

La pregabalina, como monoterapia, se ha estudiado en 5 estudios controlados con placebo, tres de dosis fija con una duración de 12 semanas, uno de 7 semanas de dosis fija y un estudio de 6 meses para demostrar eficacia a largo plazo. El tratamiento de pregabalina en todos los estudios de dosis fija produjo una reducción significativa del dolor asociado con fibromialgia a dosis de 300 a 600 mg/día (BID).

En los tres estudios de dosis fija de 12 semanas, el 40% de los pacientes tratados con pregabalina experimentaron una mejoría del 30% o más en la puntuación del dolor versus 28% de los que recibieron placebo; 23% de los pacientes tratados experimentaron una mejoría del 50% o más en la puntuación del dolor versus 15% de los pacientes que tomaron placebo.

El tratamiento con pregabalina dio como resultado puntuaciones significativamente superiores en la evaluación global utilizando la escala de Impresión Global del Cambio del Paciente (PGIC, por sus siglas en inglés) en los tres estudios de dosis fija de 12 semanas, en comparación con el tratamiento con placebo (41% de los pacientes se sintieron mucho mejor o mejor con pregabalina versus 29% con placebo). De acuerdo al Cuestionario de Impacto de la Fibromialgia (FIQ, por sus siglas en inglés), la pregabalina produjo una mejoría estadísticamente significativa en la función versus el tratamiento con placebo en 2 de los 3 estudios de dosis fija en el que se evaluó.

El tratamiento con pregabalina produjo mejorías significativas en los resultados en el sueño reportados por el paciente en los 4 estudios de dosis fija, medidos por la LLD_Col_CDSv21.0_26Jun2019_v3

subescala de trastorno del sueño de la Escala de Sueño del Estudio de Resultados Médicos (MOS-SS), el índice de problemas en general con el sueño de la MOS-SS y el diario de calidad del sueño.

En el estudio de 6 meses, la mejoría en el dolor, en la evaluación global (PGIC), en la función (puntuación total en el FIQ) y en el sueño (sub-escala de trastornos del sueño de la MOS-SS) se mantuvo en los pacientes tratados con pregabalina durante un período significativamente mayor en comparación con placebo.

La pregabalina 600 mg/día demostró una mejoría adicional en los resultados del sueño reportados por el paciente en comparación con las dosis de 300 y 450 mg/día; los efectos promedio en el dolor, en la evaluación global y en el FIQ fueron similares con las dosis de 450 y 600 mg/día, aunque la dosis de 600 mg al día fue menos tolerada.

Epilepsia.

La pregabalina se ha evaluado en tres estudios clínicos controlados con duración de 12 semanas con dosificación de dos veces al día o tres veces al día. En general, los perfiles de seguridad y eficacia para regímenes de dosificación dos veces al día fueron similares a los de tres veces al día.

Se observó reducción de la frecuencia de convulsiones transcurrida una semana.

Trastorno de ansiedad generalizado.

La pregabalina se ha evaluado en 6 estudios controlados de 4 a 6 semanas de duración, en un estudio en personas de edad avanzada de 8 semanas de duración y en un estudio de prevención de recaída a largo plazo con una fase de prevención de recaída doble ciego de 6 meses de duración.

Se observó un alivio de los síntomas del trastorno de ansiedad generalizado, reflejado mediante la Escala de Calificación de la Ansiedad de Hamilton (HAM-A, por sus siglas en inglés) a la semana 1.

En estudios clínicos controlados (4-8 semanas de duración), el 52% de los pacientes tratados con pregabalina y el 38% de los pacientes que recibieron placebo tuvieron al menos una mejoría del 50% en la puntuación total de la HAM-A desde el inicio hasta el punto final.

5.2 Propiedades farmacocinéticas.

La farmacocinética en estado estable de pregabalina es similar en voluntarios sanos, pacientes con epilepsia tratados con fármacos anti-epilépticos y pacientes con dolor crónico.

Absorción.

Pregabalina es absorbida con rapidez cuando se administra en estado de ayuno, y las concentraciones plasmáticas máximas ocurren en la hora siguiente tras administración de dosis únicas, y múltiples. Se estima que la biodisponibilidad oral de pregabalina es $\geq 90\%$ y es independiente de la dosis. Tras administración repetida, se alcanza el estado estable en 24 a 48 horas. La velocidad de absorción de pregabalina se reduce cuando se administra con alimentos ocasionando disminución del $C_{\max}$ de aproximadamente 25-30% y un retraso en $t_{\max}$ de aproximadamente 2.5 horas. Sin embargo, la administración de pregabalina con alimentos no produce efecto clínicamente significativo sobre el grado de absorción de pregabalina.

Distribución.

En estudios preclínicos, se ha demostrado que la pregabalina atraviesa la barrera hematoencefálica en ratones, ratas y monos. Se ha demostrado que la pregabalina atraviesa la placenta en ratas, y se encuentra presente en la leche materna de ratas en periodo de lactancia. En humanos, el volumen aparente de distribución de pregabalina tras administración oral es aproximadamente 0.56 L/kg. Pregabalina no se une a proteínas plasmáticas.

Metabolismo.

Pregabalina experimenta metabolismo despreciable en humanos. Tras una dosis de pregabalina radiomarcada, aproximadamente el 98% de la radioactividad recuperada en orina se debió a pregabalina sin alteración. El derivado N-metil de pregabalina, que es el principal metabolito de la misma encontrado en orina, constituyó 0.9% de la dosis. En estudios preclínicos, no hubo indicación de racemización del enantiómero S de pregabalina a enantiómero R.

Eliminación.

Pregabalina se elimina de la circulación sistémica principalmente mediante la excreción renal, como fármaco no modificado.

El promedio de eliminación de la vida media de la pregabalina es 6.3 horas. La depuración plasmática y renal son directamente proporcionales a la depuración de creatinina (ver Sección 5.2 Propiedades farmacocinéticas, Farmacocinética en grupos especiales de pacientes. Afección renal).

Es necesario el ajuste de la dosis en pacientes con reducción de la función renal o sometidos a tratamiento de hemodiálisis (ver Sección **4.2 Posología y método de administración** Tabla 1).

Linealidad/no linealidad.

La farmacocinética de pregabalina es lineal en el rango de dosis diaria recomendada. La variabilidad farmacocinética entre sujetos es baja ($<20\%$). La farmacocinética de las LLD_Col_CDSv21.0_26Jun2019_v3

dosis múltiples es predecible a partir de los datos de dosis única. Por lo tanto, no es necesario el monitoreo rutinario de la concentración plasmática de pregabalina.

Farmacocinética en grupos especiales de pacientes.

Género.

Los estudios clínicos indican que el género no ejerce influencia clínicamente significativa sobre la concentración plasmática de pregabalina.

Falla renal.

La depuración de pregabalina es directamente proporcional a la depuración de creatinina. Además, pregabalina se retira eficazmente del plasma por hemodiálisis (tras un tratamiento de hemodiálisis de 4 horas, las concentraciones plasmáticas de pregabalina se reducen aproximadamente en 50%). Como la excreción renal es la principal vía de eliminación, es necesaria la reducción de dosis en pacientes con falla renal y se requiere suplementación de la dosis tras hemodiálisis (ver Sección **4.2 Posología y método de administración** Tabla 1).

Falla hepática.

No se realizaron estudios farmacocinéticos específicos en pacientes con alteración del funcionamiento hepático. Como la pregabalina no experimenta metabolismo significativo y se excreta predominantemente como fármaco no modificado en orina, no es de esperarse que la alteración del funcionamiento hepático modifique en forma significativa las concentraciones plasmáticas de pregabalina.

Adultos mayores (de más de 65 años de edad).

La depuración de pregabalina tiende a reducirse al aumentar la edad. Esta reducción de depuración oral de pregabalina es consecuente con una reducción en la depuración de creatinina que se asocia con el aumento de edad. Quizá se requiera reducción de la dosis de pregabalina en pacientes que tengan funcionamiento renal comprometido relacionado con la edad (ver Sección **4.2 Posología y método de administración** Tabla 1).

Madres lactantes.

La farmacocinética de 150 mg de pregabalina administrada cada 12 horas (dosis diaria de 300 mg) fue evaluada en 10 mujeres lactantes que se encontraban al menos 12 semanas después del parto. La lactancia tuvo poca o ninguna influencia en la farmacocinética de pregabalina. La pregabalina se excreta en la leche materna con concentraciones en estado estacionario promedio de aproximadamente el 76% de las del plasma materno. La estimación de la dosis diaria promedio de pregabalina en los niños a partir de la leche materna (suponiendo un consumo medio de leche de 150

ml/kg/día) era 0,31 mg/kg/día, que en una base de mg/kg sería de aproximadamente 7% de la dosis materna.

5.3 Datos de seguridad preclínica.

En estudios farmacológicos convencionales de seguridad en animales, la pregabalina fue bien tolerada a las dosis clínicamente relevantes. En estudios de toxicidad de dosis repetida en ratas y monos se observaron efectos sobre el sistema nervioso central (SNC) incluyendo hipoactividad, hiperactividad y ataxia. Se detectó aumento de la incidencia de la atrofia retinal observado comúnmente en ratas albinas envejecidas después de exposición a largo plazo a pregabalina a exposiciones ≥ 5 veces la exposición media en humanos a la dosis clínica máxima recomendada.

Teratogenicidad.

Pregabalina no fue teratogénica para ratones, ratas o conejos. Ocurrió toxicidad fetal en ratas y conejos, sólo en exposiciones muy superiores a la exposición en humanos. En estudios de toxicidad prenatal/postnatal, pregabalina indujo toxicidad del desarrollo en las crías de ratas a exposiciones >2 veces la dosis máxima recomendada en humanos.

Mutagenicidad.

Pregabalina no es genotóxica basándose en resultados de una batería de pruebas *in vitro* e *in vivo*.

Carcinogenicidad.

Se realizaron estudios de carcinogenicidad a dos años con pregabalina en ratas y ratones. No se observaron tumores en ratas a exposiciones hasta 24 veces la exposición media en humanos a la dosis clínica máxima recomendada de 600 mg/día. En ratones no se observó incremento de la incidencia tumoral a exposiciones similares a la exposición media en humanos, pero se observó aumento de la incidencia de hemangiosarcoma a exposiciones más altas. El mecanismo no genotóxico de la formación de tumores inducidos por pregabalina en ratones incluye cambios plaquetarios y proliferación de células endoteliales asociadas. Estos cambios plaquetarios no estuvieron presentes en ratas o en humanos, basándose en datos clínicos a corto plazo y limitados a largo plazo. No se tiene evidencia que sugiera un riesgo asociado para humanos.

En ratas jóvenes el tipo de toxicidad no difirió cualitativamente del observado en ratas adultas. Sin embargo, las ratas jóvenes son más sensibles. A exposiciones terapéuticas, hubo evidencia de signos clínicos del SNC, como hiperactividad y bruxismo, y algunos cambios del crecimiento (supresión transitoria de ganancia de peso). Se observaron efectos sobre el ciclo estral a una exposición terapéutica cinco veces superior a la que se da en humanos. Se observaron efectos en el neurocomportamiento/cognitivos en ratas jóvenes una a dos semanas tras la exposición

LLD_Col_CDSv21.0_26Jun2019_v3

de >2 veces (respuesta de sobresalto al estímulo acústico) o a >5 veces (aprendizaje/memoria) la exposición terapéutica en humanos. Se observó reducción de la respuesta de sobresalto al estímulo acústico en ratas juveniles en una a dos semanas tras la exposición a >2 veces la exposición terapéutica en humanos. A las nueve semanas tras la exposición, este efecto dejó de observarse.