DOCUMENTO LOCAL DE PRODUCTO

Título del Documento de Producto: Pregabalina, cápsulas
Documento de Producto No.: CDS versión 20.0
Fecha de la última revisión: 24 de enero de 2019
Reemplaza: 10 de Junio del 2016

1. NOMBRE DEL PRODUCTO

LYRICA

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Cápsulas duras

4. PARTICULARIDADES CLÍNICAS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Dolor neuropático

La pregabalina está indicada para el tratamiento del dolor neuropático en adultos[1,2,3,4,5,6,7,8,9]

Epilepsia

La pregabalina está indicada como terapia adjunta en adultos con convulsiones parciales con o sin generalización secundaria.[1,10,11,12]

Trastorno de Ansiedad Generalizada

La pregabalina está indicada para el tratamiento del Trastorno de Ansiedad Generalizada (GAD) en adultos.[101]

Fibromialgia

Pregabalina está indicada en el manejo de la fibromialgia.[105]

4.2. Posología y método de administración

El rango de dosis es de 150 a 600 mg al día dividiendo su administración en dos o tres tomas.[1]
La pregabalina puede ser tomada con o sin alimentos.[13,14]

Dolor neuropático

El tratamiento con pregabalina puede iniciarse con una dosis de 150 mg por día. De acuerdo con la respuesta individual de los pacientes y la tolerabilidad, la dosificación puede incrementarse a 300 mg por día tras un intervalo de 3 a 7 días, y en caso necesario, a una dosis máxima de 600 mg por día después de un intervalo adicional de 7 días.[1]

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 obtener un beneficio adicional de 600 mg por día. La administración debe iniciarse con 75 mg dos veces al día (150 mg/día) y puede incrementarse a 150 mg dos veces al día (300 mg/día) en el lapso de una 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 puede aumentarse a un máximo de 600 mg/día después de una semana adicional.[105,108]

Epilepsia

El tratamiento con pregabalina puede iniciarse con una dosis de 150 mg por día. Basándose en la respuesta individual de los pacientes y la tolerabilidad, la dosificación puede incrementarse a 300 mg por día tras 1 semana. La dosificación máxima de 600 mg por día puede alcanzarse después de una semana adicional.[1]

Trastorno de Ansiedad Generalizada

El rango de dosis es de 150 a 600 mg por día dividiendo su administración en dos o tres tomas. La necesidad del tratamiento debe re-evaluarse regularmente.[101]

El tratamiento con pregabalina puede iniciarse con una dosis de 150 mg por día. De acuerdo con la respuesta individual de los pacientes y la tolerabilidad, la dosificación puede incrementarse a 300 mg por día tras 1 semana. Después de una semana adicional la dosis puede incrementarse a 450 mg por día. La dosificación máxima de 600 mg por día puede alcanzarse después de una semana adicional.[101]

Descontinuación de pregabalina

Si la pregabalina debe descontinuarse, se recomienda que se haga gradualmente por un mínimo de 1 semana.

Pacientes con deterioro renal

La reducción de dosis en pacientes con función renal comprometida[15] debe individualizarse de acuerdo con la depuración de creatinina (CL_{cr}) (ver sección **5.2 Propiedades farmacocinéticas**, Farmacocinética en grupos especiales de pacientes, Alteración de la función renal), tal como se indica en la Tabla 1 utilizando la siguiente fórmula:

$$CL_{cr}(\text{ml/min}) = \frac{[140 - \text{edad (años)}] \text{ x peso (kg)}}{72 \text{ x creatinina en suero (mg/dl)}} \text{ (x 0.85 para pacientes mujeres)}$$

Para pacientes que reciban hemodiálisis,[16] la dosis diaria de pregabalina debe ajustarse basándose en el funcionamiento renal. Además de la dosis diaria, una dosis suplementaria debe administrarse de inmediato después de cada 4 horas de tratamiento con 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 Dosificación**
	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
Dosificación suplementaria después de la hemodiálisis (mg)			
	25	100	Dosis única[+]

TID = Dividida en tres dosis
BID = Dividida en dos dosis
QD = Dosis única diaria
* La dosis diaria total (mg/día) debe ser dividida como se indica por régimen de dosis para proporcionar mg/dosis
[+] La dosis suplementaria es una dosis única adicional

Uso en pacientes con deterioro hepático

No se requiere de 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 y adolescentes (12 a 17 años de edad)

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

El uso en niños no se recomienda (ver sección **5.3 Datos preclínicos de seguridad**)

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

Los pacientes que son adultos mayores pueden requerir una reducción de dosis de pregabalina debido a una disminución en el funcionamiento renal (ver sección **5.2 Propiedades Farmacocinéticas**, Farmacocinética en grupos especiales de pacientes, Adultos mayores (más de 65 años de edad).

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de sus excipientes

4.4. Advertencias especiales y precauciones de uso

Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, la deficiencia de lactasa Lapp o mala absorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento.[17]

En algunos pacientes diabéticos que aumenten de peso debido al tratamiento con pregabalina puede ser necesario un ajuste en los medicamentos hipoglucémicos.

Existen reportes de la experiencia posterior a la comercialización de reacciones de hipersensibilidad, incluyendo casos de angioedema. La pregabalina debe suspenderse inmediatamente si se presentan síntomas de angioedema, como inflamación facial, perioral o de las vías aéreas superiores.[107]

El tratamiento con pregabalina ha sido asociado con mareo y somnolencia, lo cual puede incrementar la ocurrencia de lesión accidental (caída) en la población de adultos mayores.[18] También ha habido reportes post-comercialización de pérdida de la consciencia, confusión, y alteración de la función mental.[102,103,104] Por lo tanto, se les debe aconsejar a los pacientes de ejercitarse con precaución hasta que estén familiarizados 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.[109]

No existen datos suficientes para el retiro de productos medicinales antiepilépticos concomitantes, una vez que se ha alcanzado el control de convulsiones con pregabalina en la situación adicionada, para alcanzar monoterapia con pregabalina.

Después de la descontinuación del tratamiento a corto y largo plazo con pregabalina se observaron síntomas de abstinencia en algunos pacientes. Los siguientes eventos fueron mencionados: insomnio, cefalea, náusea, ansiedad hiperhidrosis y diarrea.[95,113,114,115]

No se ha determinado si la pregabalina es activa en puntos receptores relacionados con drogas psicoactivas.[121] Se han comunicado casos de uso indebido y abuso en la base de datos posteriores a la comercialización. Al igual que con cualquier fármaco activo en el sistema nervioso central, valore cuidadosamente al paciente para determinar si presenta antecedentes de drogadicción y observe si hay indicios de un uso indebido o abuso de la pregabalina (por ejemplo, desarrollo de tolerancia, incremento de las dosis, comportamiento de búsqueda de drogas).[122,123,124,125,126,127,128,129,130,131,132,133,134,135,136,137,138,139,140,142]

A pesar de que los efectos de la descontinuación en la reversibilidad de la insuficiencia renal no se han estudiado sistemáticamente, se reportó mejoría en el funcionamiento renal tras la descontinuación o reducción de dosis de pregabalina.[102]

A pesar de que no se ha identificado relación causal entre la exposición a la pregabalina e insuficiencia cardiaca congestiva, ha habido reportes post-comercialización de insuficiencia cardiaca congestiva en algunos pacientes que recibieron pregabalina. En estudios a corto plazo en pacientes sin enfermedad cardiaca o enfermedad vascular periférica clínicamente significativa, no hubo asociación aparente entre edema periférico y complicaciones cardiovasculares tales como hipertensión o insuficiencia cardiaca congestiva. Debido a que hay datos limitados sobre pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva severa, pregabalina debe utilizarse con precaución en estos pacientes (ver Sección **4.8 Efectos Indeseables**). [96]

4.5. Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción

Debido a que la pregabalina es excretada predominantemente como fármaco inalterado en la orina, experimenta metabolismo insignificante en humanos (<2% de una dosis recuperada en orina como metabolitos),[19] no inhibe el metabolismo del fármaco *in vitro,*[20,21,22] y no se enlaza a las proteínas plasmáticas, es improbable que produzca, o que esté sujeta a, interacciones farmacocinéticas.

Por consiguiente, en estudios *in vivo* no se observaron interacciones farmacocinéticas clínicamente relevantes entre pregabalina y fenitoína,[23] carbamazepina,[24] ácido valproico,[25] lamotrigina,[26] gabapentina,[27] lorazepam,[28] oxicodona[29] o etanol[30]. Los análisis farmacocinéticos de la población indicaron que topiramato, tiagabina, fenobarbital, insulina, diuréticos y antidiabéticos orales no tuvieron efecto clínicamente significativo sobre la depuración de pregabalina.[31]

La coadministración de pregabalina con los contraceptivos orales noretisterona y/o etinil estradiol no afecta la farmacocinética en estado estable de cualquiera de las sustancias.[32] La pregabalina puede potenciar los efectos del etanol y lorazepam.[102] En estudios clínicos controlados, las dosis orales múltiples de pregabalina coadministradas con oxicodona,[29] lorazepam,[28] o etanol[30] no resultaron en efectos clínicamente importantes en relación a la respiración. La pregabalina parece tener un efecto aditivo en la alteración de la función cognitiva y motora gruesa causada por oxicodona.[29]

En la experiencia post-comercialización, existen reportes de insuficiencia respiratoria, coma y muertes en pacientes que toman pregabalina y otros medicamentos depresores del Sistema nervioso central , incluyendo pacientes que abusan de sustancias.[102,145] Existen reportes post mercadeo de eventos relacionados con la reducción de la función del tracto gastrointestinal inferior (por ejemplo obstrucción intestinal, íleo paralítico, constipación) cuando la pregabalina se administró en forma conjunta con medicamentos que tienen el potencial de producir constipación, tales como analgésicos opioides.[113,114]

No se realizaron estudios específicos de interacción farmacodinámica en voluntarios adultos mayores.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

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

Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva (ver sección **5.3 Datos preclínicos de seguridad**).[33,34,35,36,37,38] El riesgo potencial en humanos es desconocido. Por lo tanto, la pregabalina no debe ser utilizada durante el embarazo a menos que el beneficio hacia la madre claramente supere el riesgo potencial al feto. Se debe utilizar un método anticonceptivo efectivo en mujeres con potencial reproductivo.

Lactancia

La pregabalina se excreta en la leche de las mujeres que amamantan (ver la Sección **5.2Propiedades farmacocinéticas**).[143] Dado que se desconoce la seguridad de la pregabalina en los niños, no se recomienda la lactancia durante el tratamiento con pregabalina. Debe tomarse la decisión de si debe descontinuarse la lactancia o descontinuar el tratamiento con pregabalina, teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la mujer.

4.7. Efectos en la capacidad para conducir y usar maquinaria

Pregabalina puede provocar mareo y somnolencia y por lo tanto puede afectar la habilidad de manejar o utilizar maquinaria.[18,28,29,30,40] Se recomienda a los pacientes que no manejen, ni operen maquinaria compleja ni que se involucren en otras actividades potencialmente peligrosas hasta que se sepa si este medicamento afecta su habilidad de realizar estas actividades.

4.8. Efectos indeseables

El programa clínico de pregabalina incluyó a más de 12.000 pacientes que fueron expuestos a pregabalina, de los cuales aproximadamente 7.000 estuvieron en estudios doble ciego controlados con placebo. Las reacciones adversas más comúnmente reportadas fueron mareo y somnolencia. Las reacciones adversas fueron usualmente de leves a moderadas en cuanto a intensidad. En todos los estudios controlados, la tasa de descontinuación provocada por reacciones adversas fue de 14% para los pacientes que recibieron pregabalina y de 5% para los pacientes que recibieron placebo.[112] Las reacciones adversas más comunes que resultaron en descontinuación de los grupos de tratamiento con pregabalina fueron mareo y somnolencia.[18]

Las reacciones adversas seleccionadas del medicamento que se relacionaron con el tratamiento en el análisis acumulado de los estudios clínicos se mencionan en la siguiente tabla por La Clase de Sistemas y Órganos (SOC). La frecuencia de estos términos se ha basado en las reacciones adversas del medicamento de toda causalidad que forman parte del conjunto de datos de ensayos clínicos (muy común (≥ 1/10), común (≥ 1/100, <1/10), poco común (≥1/1.000, <1/100) y raro (<1/1.000).[18,108,111,141]

Las reacciones adversas mencionadas también pueden estar asociadas con la enfermedad subyacente y/o medicamentos concomitantes.[18]

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

Clase de Sistemas y Órganos	Reacciones adversas al fármaco
Infecciones e infestaciones	
Común	Nasofaringitis
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Poco común	Neutropenia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Común	Aumento del apetito
Poco común	Anorexia, hipoglucemia
Trastornos psiquiátricos	
Común	Estado de ánimo eufórico, confusión, irritabilidad, depresión, desorientación, insomnio, disminución de la líbido
Poco común	Alucinaciones, nerviosismo, agitación, estado de ánimo depresivo, estado de ánimo elevado, cambios del humor, despersonalización, sueños extraños, dificultad para encontrar palabras, aumento de la líbido, anorgasmia
Raro	Ataques de pánico, desinhibición, apatía
Trastornos del sistema nervioso	
Muy común	Mareos, somnolencia
Común	Ataxia, coordinación anormal, temblor, disartria, amnesia, deterioro de la memoria, trastorno de atención, parestesia, hipoestesia, sedación, trastorno del equilibrio, letargo
Poco común	Síncope, mioclonía, hiperactividad psicomotora, discinesia, mareo postural, temblor intencional, nistagmo, trastorno cognitivo, trastornos del habla, hiporreflexia, hiperestesia, sensación de ardor
Raro	Estupor, parosmia, hipocinesia, ageusia, disgrafía
Trastornos oculares	
Común	Visión borrosa, diplopía
Poco común	Pérdida de la visión periférica, trastornos visuales, edema ocular, defecto en el campo visual, disminución de la agudeza visual, dolor ocular, astenopia, fotopsia, sequedad ocular, incremento de lagrimeo, irritación ocular
Raro	Oscilopsia, percepción de la profundidad visual alterada, midriasis, estrabismo, brillo visual
Trastornos del oído y del laberinto	
Común	Vértigo
Poco común	Hiperacusia
Trastornos cardíacos	
Poco común	Taquicardia, bloqueo atrio ventricular de primer grado, bradicardia sinusal
Raro	Taquicardia sinusal, arritmia sinusal
Trastornos vasculares	
Poco común	Hipotensión, hipertensión, bochornos, rubor, frío periférico

Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	
Poco común	Disnea, epistaxis, tos, congestión nasal, rinitis, ronquidos
Raro	Opresión en la garganta, sequedad nasal
Trastornos gastrointestinales	
Común	Vómitos, estreñimiento, flatulencia, distensión abdominal, sequedad de boca
Poco común	Enfermedad de reflujo gastroesofágico, hipersecreción salival, hipoestesia oral
Raro	Ascitis, pancreatitis, disfagia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Poco común	Erupción papular, urticaria, sudoración
Raro	Sudor frío
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Común	Calambres musculares, artralgia,, dolor de espalda, dolor en las extremidades, espasmo cervical
Poco común	Edema articular, mialgia, espasmo muscular, cervicalgia, rigidez muscular
Raro	Rabdomiólisis
Trastornos renales y urinarios	
Poco común	Incontinencia urinaria, disuria
Raro	Insuficiencia renal, oliguria
Trastornos del aparato reproductor y de las mamas	
Poco común	Disfunción eréctil, disfunción sexual, retraso en la eyaculación, dismenorrea
Raro	Dolor de mamas, amenorrea, secreción mamaria, hipertrofia mamaria[120]
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Común	Edema periférico, edema, marcha anormal, caídas, sensación de embriaguez, sensación anormal, fatiga
Poco común	Edema generalizada, opresión en el pecho, dolor, pirexia, sed, escalofríos, astenia
Investigaciones	
Común	Aumento de peso
Poco común	Aumento de la creatinfosfoquinasa plasmática, aumento de la alanina aminotransferasa, aumento de la aspartato aminotransferasa, aumento de glucosa en sangre, disminución del número de plaquetas, reducción de potasio en sangre, reducción de peso
Raro	Reducción del número de leucocitos, aumento de la creatinina plasmática

Se han reportado las siguientes reacciones adversas al medicamento durante la **Vigilancia Post-Comercialización**:

Trastornos del sistema inmune: Poco común:[141] Hipersensibilidad;[97] Raro:[141] Angioedema,[107] reacción alérgica[97]

Trastornos del Sistema Nervioso: Muy común:[141] Cefalea;[93] Poco común: Pérdida de la conciencia,[102,103] daño mental[102,104]

Trastornos oculares: Raro:[141] Queratitis[109, §]

Trastornos cardiacos: Raro**:**[141] Insuficiencia cardiaca congestiva[96]

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Raro:[141] Edema pulmonar[110, §]

Trastornos gastrointestinales: Común:[141] Náuseas,[94] diarrea;[98] Raro:[141] Edema lingual[91,92]

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo: Poco común:[141] Edema facial,[91,92] prurito[99]

Desórdenes renales y urinarios: Raro:[141] Retención urinaria[106]

Trastornos del sistema reproductor y mama: Raro:[141] Ginecomastia[120, §]

Trastornos generales y del sitio de administración: Poco común:[141] Malestar[113,114]

§ Frecuencia de reacción adversa al medicamento utilizando "La Regla de 3"[141]

Conducta e ideación suicida

Los medicamentos antiepilépticos (MAE) donde se incluye pregabalina, el principio activo de LYRICA, aumentan el riesgo de pensamientos o conductas suicidas en los pacientes que toman el medicamento para cualquier indicación. Los pacientes tratados con cualquier MAE para cualquier indicación, deben ser monitoreados para detectar la aparición o empeoramiento de depresión, pensamientos o conductas suicidas y/o cualquier cambio inusual en el estado de ánimo o la conducta.

Los análisis combinados de 199 ensayos clínicos controlados con placebo (monoterapia y terapia adjunta) de 11 MAE diferentes demostraron que los pacientes aleatorizados a uno de los MAE mostraron aproximadamente el doble del riesgo (Riesgo Relativo ajustado de 1.8, Intervalo de Confianza de 95%: 1.2, 2.7) de pensamientos o conductas suicidas, en comparación con los pacientes aleatorizados a placebo. En estos ensayos, que tuvieron una duración mediana de 12 semanas de tratamiento, la tasa estimada de incidencia de conducta o ideación suicida entre 27.863 pacientes tratados con MAE fue 0.43%, comparada con 0.24% entre 16.029 pacientes tratados con placebo, lo que representa un incremento de aproximadamente un caso de pensamiento o conducta suicida por cada 530 pacientes tratados. Hubo cuatro suicidios en los pacientes tratados con medicamentos en los ensayos y ninguno en los pacientes que recibieron placebo, pero el número es demasiado pequeño como para permitir llegar a cualquier conclusión sobre el efecto del medicamento en el suicidio.

El riesgo de aumento de pensamientos o conducta suicidas con MAE fue observado a partir de la semana uno después de iniciado el tratamiento farmacológico con MAE y persistió por la duración del tratamiento evaluado. Debido a que la mayoría de los ensayos incluidos en el análisis no se extendieron más allá de las 24 semanas, el riesgo de pensamientos o conducta suicidas más allá de las 24 semanas no se pudo evaluar.

El riesgo de pensamientos o conducta suicidas fue generalmente constante entre los medicamentos en los datos analizados. El hallazgo de un aumento en el riesgo con MAE de

mecanismos variados de acción y a través de un rango de indicaciones, sugiere que el riesgo aplica a todos los MAE usados para cualquier indicación. El riesgo no varío sustancialmente por la edad (5-100 años) en los ensayos clínicos analizados.

La Tabla 3 muestra el riesgo absoluto y riesgo relativo por indicación para todos los MAEs evaluados.

Tabla 3 – Riesgo por indicación de los medicamentos antiepilépticos en los análisis agrupados

Indicación	**Pacientes de Placebo con Eventos por 1,000 Pacientes**	**Pacientes con Medicamentos con Eventos por 1,000 Pacientes**	**Riesgo Relativo: Incidencia de Eventos en Pacientes con Medicamentos/Incidencia en Pacientes de Placebo**	**Diferencia en Riesgo: Medicamentos adicionales en Pacientes con Eventos por 1,000 Pacientes**
Epilepsia	1.0	3.4	3.5	2.4
Psiquiátricos	5.7	8.5	1.5	2.9
Otros	1.0	1.8	1.9	0.9
Total	2.4	4.3	1.8	1.9

El riesgo relativo de pensamientos o conducta suicidas fue más elevado en los ensayos clínicos de epilepsia, que en los ensayos clínicos de condiciones psiquiátricas u otras condiciones, pero las diferencias en el riesgo absoluto fueron similares para las indicaciones de epilepsia y psiquiátricas.

Cualquiera que considere prescribir LYRICA debe balancear el riesgo de pensamientos o conductas suicidas con el riesgo de la enfermedad no tratada. Muchas otras enfermedades en las cuales se indican MAE se asocian por sí solas con morbilidad y mortalidad y un aumento en el riesgo de pensamientos y conductas suicidas. En caso de que surjan pensamientos y conductas suicidas durante el tratamiento, la persona autorizada para prescribir necesita considerar si la aparición de estos síntomas en un paciente dado podría relacionarse con la enfermedad que está siendo tratada.

Los pacientes, sus encargados de cuidado y los familiares deben estar informados respecto a que LIRYCA puede aumentar el riesgo de pensamientos y conductas suicidas y estar alertas en caso de aparición o empeoramiento de los signos y síntomas de depresión, cualquier cambio inusual en el estado de ánimo o la conducta o la aparición de pensamientos o conductas suicidas o pensamientos sobre daños a sí mismos. Reporte de inmediato las conductas que generen preocupación a los proveedores del cuidado de la salud.

4.9. Sobredosis

En sobredosis de hasta 15 g, no se reportaron reacciones adversas no esperadas.[18]

En la experiencia post-comercialización, los eventos adversos reportados más comúnmente observados cuando la pregabalina fue tomada en sobredosis incluyeron trastorno afectivo, somnolencia, estado de confusión, depresión, agitación, y nerviosismo.[102] También se reportaron convulsiones.[144]

El tratamiento de la sobredosis de pregabalina debe incluir medidas generales de soporte y puede incluir hemodiálisis en caso necesario (ver sección **4.2 Posología y método de administración** Tabla 1).

5. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antiepilépticos, código ATC: N03A

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 α_2-δ) de los canales de calcio voltaje dependientes en el Sistema Nervioso Central.[41,42,43]

Evidencia de modelos animales con daño nervioso ha demostrado que la pregabalina reduce la liberación dependiente de calcio de neurotransmisores pro-nociceptivos en la espina dorsal, posiblemente por interrupción del calcio y/o reduciendo las corrientes de calcio,[116] Evidencia de otros modelos animales de daño nervioso sugiere las actividades antinocicepetivas de la pregabalina pueden también ser mediadas a través de interacciones con las cadenas noradrenérgicas y serotoninérgicas descendientes.[117,118,119]

Experiencia clínica

Dolor neuropático

Se ha demostrado la eficacia en estudios en neuropatía diabética[1,2,3,4,5,6] y neuralgia post-herpética.[7,8,9] No se ha estudiado la eficacia en otros modelos de dolor neuropático.

La pregabalina se ha estudiado en 9 estudios clínicos controlados con una duración de hasta 13 semanas y dos administraciones al día y con una duración de hasta 8 semanas y tres administraciones al día. En términos generales, los perfiles de seguridad y eficacia para los regímenes de dosificación de dos y tres veces al día fueron similares.

En ensayos clínicos de hasta 13 semanas de duración se observó una reducción del dolor a la primera semana de tratamiento y se mantuvo a lo largo del periodo de tratamiento.

En estudios clínicos controlados, el 35% de los pacientes tratados con pregabalina y el 18% de los pacientes tratados con placebo experimentaron una mejoría de un 50% en la escala de dolor. En el caso de los pacientes que no experimentaron somnolencia, dicha mejoría se observó en un 33% de los pacientes tratados con pregabalina y en un 18% de los pacientes

tratados con placebo. En el caso de los pacientes que experimentaron somnolencia, las tasas de respuesta fueron del 48% para pregabalina y 16% para 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 de Cambio Global 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 subescala de trastorno del sueño de la Medical Outcomes Study Sleep Scale - Escala de Sueño del Estudio de Resultados Médicos (MOS-SS, por sus siglas en inglés), 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 (subescala 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.[108]

Epilepsia

La pregabalina se ha estudiado en 3 estudios clínicos controlados con una duración de hasta 12 semanas tanto con dos como con tres administraciones al día.[1,10,11,12] En términos generales, los perfiles de seguridad y eficacia para los regímenes de dosificación de dos y tres veces al día fueron similares.

Se observó una reducción en la frecuencia de las convulsiones en la primera semana de tratamiento.

Trastorno de ansiedad generalizada

La pregabalina se ha evaluado en 6 estudios controlados de 4-6 semanas de duración, un estudio en adultos mayores de 8 semanas de duración y un estudio a largo plazo de prevención de recaídas con una fase doble ciego de prevención de recaídas de 6 meses de duración[101].

En la primera semana se observó un alivio de los síntomas del GAD como se reflejó en la Escala de Valoración de la Ansiedad de Hamilton (HAM-A por sus siglas en inglés).[101]

En los 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 mejoraron la puntuación total de la HAM-A en al menos un 50% desde la visita basal hasta la finalización del estudio.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Los parámetros farmacocinéticos de pregabalina en el estado estable son similares en voluntarios sanos, pacientes con epilepsia que reciben fármacos antiepilépticos, y pacientes con dolor crónico.[44,45]

Absorción

La pregabalina se absorbe rápidamente cuando se administra en ayunas, alcanzando concentraciones plasmáticas máximas una hora tras la administración tanto de dosis única como de dosis múltiples. La biodisponibilidad oral de pregabalina se estima que es ≥ 90% y es independiente de la dosis.[46] Tras la administración repetida, el estado estable se alcanza dentro de 24 a 48 horas. La velocidad de absorción de pregabalina disminuye cuando se administra con alimentos, produciéndose un descenso en la $C_{máx}$ de aproximadamente un 25-30% y un retraso en el $t_{máx}$ hasta aproximadamente 2,5 horas. Sin embargo, la administración de pregabalina junto con alimentos no tiene ningún efecto clínicamente significativo sobre el grado de absorción de pregabalina.[13,14]

Distribución

En estudios preclínicos, se ha visto que la pregabalina atraviesa la barrera hematoencefálica en ratones, ratas y monos.[47,48,49,50] Se ha visto que la pregabalina atraviesa la placenta en ratas y está presente en la leche de ratas lactantes.[39] En humanos, el volumen de distribución aparente de la pregabalina tras la administración oral es de aproximadamente 0,56 L/kg. La pregabalina no se enlaza a las proteínas plasmáticas.

Metabolismo

La pregabalina sufre un metabolismo insignificante en humanos. Tras una dosis de pregabalina radiomarcada , aproximadamente el 98% de la radioactividad recuperada en la orina procedía de pregabalina inalterada. El derivado N-metilado de pregabalina, metabolito principal de pregabalina encontrado en orina, representó el 0,9% de la dosis[19]. En estudios preclínicos, no hubo indicios de que el S-enantiómero de pregabalina se racemice al R-enantiómero.

Eliminación

La pregabalina se elimina del sistema circulatorio principalmente mediante excreción renal como fármaco inalterado.[15]

La vida media de eliminación promedio de pregabalina es de 6,3 horas.[46] La depuración plasmática y renal de pregabalina es directamente proporcional a la depuración de creatinina (ver sección **5.2 Propiedades farmacocinéticas**, Farmacocinética en grupos especiales de pacientes, Alteración de la función renal).[15]

Es necesario un ajuste de la dosis en pacientes con la función renal alterada o sometidos a hemodiálisis (ver sección **4.2 Posología y método de administración** – Tabla 1).[15]

Linealidad / no linealidad

La farmacocinética de pregabalina es lineal en el rango de dosis diaria recomendada.[46] La variabilidad farmacocinética interindividual de pregabalina es baja (<20%). La farmacocinética de dosis múltiples es predecible a partir de los datos obtenidos con dosis única. Por lo tanto, no es necesario llevar un monitoreo rutinario de las concentraciones plasmáticas de pregabalina.

Farmacocinética en grupos especiales de pacientes

Género

Los estudios clínicos indican que el género no tiene influencia clínicamente significativa sobre las concentraciones plasmáticas de pregabalina.

Alteración de la función renal

La depuración de pregabalina es directamente proporcional a la depuración de creatinina.[15] Además, la pregabalina se elimina del plasma de forma eficaz mediante hemodiálisis (tras una sesión de hemodiálisis de 4 horas, las concentraciones plasmáticas de pregabalina se reducen aproximadamente al 50%).[16] Dado que la eliminación por vía renal es la principal vía de eliminación, en pacientes con insuficiencia renal es necesaria una reducción de la dosis y una dosis complementaria tras la hemodiálisis (ver sección **4.2 Posología y método de administración** – Tabla 1).[15,16,19]

Alteración de la función hepática

No se han llevado a cabo estudios de farmacocinética específicos en pacientes con función hepática alterada. Puesto que la pregabalina no sufre un metabolismo significativo y se excreta predominantemente como fármaco inalterado en orina, no es previsible que la alteración de la función hepática altere de forma significativa las concentraciones plasmáticas de pregabalina.[19]

Adultos mayores (mayores de 65 años)

La depuración de pregabalina tiende a disminuir al aumentar la edad. Este descenso en la depuración de pregabalina oral es consistente con el descenso de la depuración de creatinina asociado con el aumento de la edad. Podría requerirse una reducción de la dosis de

pregabalina en pacientes que tengan la función renal alterada debido a la edad (ver sección **4.2 Posología y método de administración** – Tabla 1).[15]

Madres en período de lactancia
Se evaluó la farmacocinética de pregabalina 150 mg administrada cada 12 horas (dosis diaria de 300 mg) en 10 mujeres en período de lactancia, por lo menos 12 semanas después del parto. La lactancia tuvo poca o ninguna influencia en la farmacocinética de la pregabalina. La pregabalina se excretó en la leche materna en concentraciones promedio en estado de equilibrio de aproximadamente el 76% de las del plasma materno. La dosis diaria promedio estimada de pregabalina que recibieron los niños a través de la leche materna (suponiendo que el consumo medio de leche haya sido de 150 mL/kg/día) fue de 0,31 mg/kg/día, lo cual, sobre la base de mg/kg, sería aproximadamente el 7% de la dosis materna.[143]

5.3. Datos preclínicos de seguridad

En estudios convencionales farmacológicos de seguridad en animales, la pregabalina fue bien tolerada a dosis clínicamente relevantes. En estudios de toxicidad con dosis repetida en ratas[51,52,53,54,55] y monos[56,57,58,59,60,61,62] se observaron efectos en el Sistema Nervioso Central, incluyendo hipoactividad, hiperactividad y ataxia. Se observó un incremento en la incidencia de atrofia retinal comúnmente observada en ratas albinas de edad avanzada tras la exposición a largo plazo a pregabalina, con exposiciones ≥5 veces la exposición media humana a la dosis clínica máxima recomendada.

Teratogenicidad

La pregabalina no fue teratogénica en ratón,[63] ratas[33,34,35,36,37] y conejo.[38] La toxicidad fetal en ratas y conejos ocurrió sólo a exposiciones suficientemente altas de la exposición humana. En estudios de toxicidad prenatal/postnatal, la pregabalina indujo toxicidad en el desarrollo de la descendencia en ratas a exposiciones >2 veces la exposición humana máxima recomendada.[64,65]

Mutagenicidad

La pregabalina no es genotóxica según los resultados de una batería de estudios *in vitro*[66,67,68,69,70,71] e *in vivo*.[72,73,74,75]

Carcinogenicidad

Se realizaron estudios de carcinogenicidad de 2 años con pregabalina en ratas[76,77,78] y ratones.[79,80,81,82,83] No se observaron tumores en las ratas expuestas a dosis hasta 24 veces la exposición humana media a dosis clínicas máximas recomendadas de 600 mg/día. En ratones, no se observó aumento en la incidencia de tumores a exposiciones similares a la exposición humana media, pero se observó un aumento en la incidencia de hemangiosarcoma a exposiciones mayores. El mecanismo no genotóxico de formación de tumor inducido por pregabalina en ratones involucra cambios en plaquetas y proliferación de células endoteliales asociadas. Estos cambios en las plaquetas no estuvieron presentes en ratas ni en humanos, esto basado en datos clínicos a corto plazo y largo plazo limitado. No hay evidencia que sugiera un riesgo asociado a humanos.

En ratas juveniles los tipos de toxicidad no difieren cualitativamente de aquellos observados en ratas adultas. Sin embargo, las ratas juveniles son más sensibles. A exposiciones

terapéuticas, hubo evidencia de signos clínicos en el Sistema Nervioso Central de hiperactividad y bruxismo y algunos cambios en el crecimiento (supresión de obtención de peso corporal transitorio). Los efectos en el ciclo estral fueron observados a 5 veces la exposición terapéutica humana. Se observaron efectos neuroconductales/cognitivos en ratas juveniles a 1-2 semanas tras la exposición > 2 veces (respuesta de sobresalto acústico) o >5 veces (aprendizaje/memoria) la exposición terapéutica humana. Se observó una reducción en la respuesta de sobresalto acústico en ratas juveniles a la 1-2 semanas tras la exposición a >2 veces la exposición terapéutica humana. A las nueve semanas de la exposición, este efecto ya no se observó.[84,85,86,87,88,89,90, 91, 92, 93, 94,100]

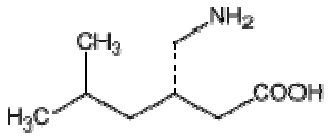
6. PARTICULARIDADES FARMACEUTICAS

6.1. Precauciones especiales para el almacenamiento

Almacenar a una temperatura menor de 30°C y mantener fuera del alcance de los niños.

6.2. Estructura y nombre químico

Acido (S)-(+)4-amino-3-(2-metilpropil)butanoico



7. REFERENCIAS

(*) Label FDA, USPI LAB 0769 1.0 (October 2017)

1. Schauerte M. Summary of Clinical Efficacy Section 2.7.3. RR-REG 720-30233, November 24, 2003.

2. Allen R, Bockbrader H, Daigle S, LaMoreaux L, Sharma U. A Double-Blind Placebo-Controlled Trial of Pregabalin for Treatment of Painful Diabetic Peripheral Neuropathy (Protocol 1008-14). RR 720-04236, October 15, 2001.

3. Allen R, Bockbrader H, Gorospe S, Iacobellis D, LaMoreaux L. A 5-Week, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of 3 Doseages of Pregabalin (75, 300, and 600 mg/day) for Treatment of Patients With Painful Diabetic Peripheral Neuropathy (Protocol 1008-029). RR 720-04242, October 15, 2001.

4. Dougherty K, Maisonobe P, Roder B, Rigaudy L, Versavel M, Vincent E. A Placebo-Controlled Trial of Pregabalin and Amitriptyline for Treatment of Painful Diabetic Peripheral Neuropathy (Protocol 1008-040). RR720-30054, October 9, 2001.

5. Aills M, Glessner C, Iacobellis D, Moore J, Sharma U. An 8-Week, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Pregabalin (300 mg/day) for Relief of Pain in Patients With Painful Diabetic Peripheral Neuropathy (Protocol 1008-131). RR 720-04452, October 15, 2001.

6. Glessner C, Mathe H, Soudant D, Rowse L et al. A 12-Week Randomized, Double-Blind, Multicenter, Placebo-Controlled Study of Pregabalin Twice a Day (BID) for Relief of Pain Associated With Diabetic Peripheral Neuropathy (Protocol 1008-149). RR 720-30080, June 14, 2003.

7. Aills M, Allen R, Bockbrader H, Corbin A, LaMoreaux L. A 5-Week, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study of Pregabalin (75 and 150 mg/day) in Patients With Postherpetic Neuralgia (Protocol 1008-030). RR 720-04189, October 15, 2001.

8. Jacquot F, Spiegel K, Versavel M, Vincent E. An 8-Week, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group Study of Pregabalin (150 and 300 mg/day) in Patients With Postherpetic Neuralgia (Protocol 1008-045). RR 720-04356, June 10, 2004.

9. Bockbrader H, Corbin A, Foster J, LaMareaux L, Remmers A, Young J. An 8-Week, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study of Pregabalin in Patients With Postherpetic Neuralgia (Protocol 1008-127). RR 720-04457, June 15, 2004.

10. Bockbrader H, Garofalo E, Greiner M, Henkin S, Knapp L, Smith T. Pregabalin BID/TID Add-On Study: A Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Study in Patients With Partial Seizures (Protocol 1008-009). RR 720-04094, November 8, 2002.

11. Aills M, Anhut H, Bockbrader H, Colin P, Garofalo E, Knapp L, Mathe H. Pregabalin TID Add-On Trial: A Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Study in Patients With Partial Seizures (Protocol 1008-011). RR 720-04098, June 8, 2004.

12. Bockbrader H, Garofalo E, Knapp L, Kugler A, Laughlin K, Robbins J. Pregabalin BID Add-On Trial: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group, Multicenter

Study in Patients With Partial Seizures (Protocol 1008-034). RR 720-04102, November 22, 2002.

13. Alvey C, Bockbrader H, Corrigan B, Posvar E, Radulovic L. A Single-Dose Food Effect and Relative Bioavailability Study of CI-1008 Capsule and Solution Doses in Healthy Volunteers (Protocol 1008-003). RR 744-00386, August 2, 2000.

14. Alvey C, Posvar E, Randinitis E, Wesche D. A Single-Dose Study to Assess the Effect of Food on the Pharmacokinetics of CI-1008 Market-Image Capsules in Healthy Volunteers (Protocol 1008-128-0). RR 744-00521, April 10, 2000.

15. Alvey C, Randinitis E, Posvar E. An Oral, Single-Dose Pharmacokinetic Study of Pregabalin (CI-1008) in Subjects With Various Degrees of Renal Function (Protocol 1008-049-0). RR 744-00575, September 8, 2000.

16. Alvey C, Bockbrader H, Posvar E, Randinitis E. An Oral, Single-Dose Pharmacokinetic Study of Pregabalin (CI-1008) in Patients on Chronic Hemodialysis (Protocol 1008-121). RR 744-00520, September 14, 2000.

17. Excipients in the Label and Package Leaflet of Medicinal Products for Human Use, Directive 92/27/EEC, June 1997.

18. Carter C. Summary of Clinical Safety, Section 2.7.4. RR-REG 720-30235, November 24, 2003.

19. Alvey C, Bockbrader H, Corrigan B, Pool W, Posvar E. A Study of the Mass Balance and Metabolism of $^{[14}C^{]}$CI-1008 (Pregabalin) in Healthy Volunteers (Protocol 1008-005). RR 744-00510, February 24, 2000.

20. Pool W. Characterization of the Inhibitory Profile of Parke-Davis Compound CI-1008, Toward Isoforms of Human Cytochrome P450. RR 764-03016, April 2, 1998.

21. Bauman J, Sinz M, Sahi J, Talaat R. CI-1008: Rat, Dog, Monkey, and Human Hepatocyte Metabolic Profiles. RR 764-03070, November 4, 1998.

22. Sinz M, Radulovic L. CI-1008 *in vitro* Metabolism. RR 764-02235, October 10, 1994.

23. Alvey C, Bockbrader H, Randinitis E, et al. A Multiple-Dose Drug Interaction Study of Pregabalin (CI-1008) in Patients With Partial Epilepsy Maintained on Phenytoin Monotherapy (Protocol 1008-140). RR 744-00589, September 18, 2002.

24. Alvey C, Bron N, Hounslow N, O'Connell D, Randinitis E. A Multiple-Dose Drug Interaction Study of Pregabalin (CI-1008) in Patients With Epilepsy Maintained on Carbamazepine (Protocol 1008-019-0). RR 744-00489, September 5, 2000.

25. Alvey C, Bron N, Hounslow N, O'Connell D, Randinitis E, Tahaoglu E. A Multiple-Dose Drug Interaction Study of Pregabalin (CI-1008) in Patients With Epilepsy Maintained on Sodium Valproate (Protocols 1008-018-0 and 1008-127-0). RR 744-00481, September 5, 2000.

26. Alvey C, Bron N, Hounslow N, O'Connell D, Randinitis E, Tahaoglu E. A Multiple-Dose Drug Interaction Study of Pregabalin (CI-1008) in Patients With Epilepsy Maintained on Lamotrigine (Protocol 1008-020). RR 744-00495, August 17, 2000.

27. Alvey C, Posvar E, Randinitis E, Tahaoglu E, Wesche D. A Single-Dose Drug Interaction Study to Determine the Pharmacokinetics of Pregabalin Capsules and Gabapentin Capsules Administered Either Alone or in Combination in Healthy Volunteers (Protocol 1008-077-0). RR 744-00505, July 19, 2000.

28. Abel R, Alvey C, Bron N, Mitchell D, O'Connell D, Randinitis E, Steigerwald E. Evaluation of the Potential Pharmacodynamic Interaction Between Pregabalin and Lorazepam Administered Orally to Healthy Volunteers (Protocol 1008-076-0). RR 744-00546, September 8, 2000.

29. Abel R, Alvey C, Bron N, Mitchell D, Munk B, O'Connell D, Randinitis E. Evaluation of the Potential Pharmacodynamic Interaction Between Pregabalin and Oxycodone Administered Orally to Healthy Volunteers (Protocol 1008-078-0). RR 744-00578, September 8, 2000.

30. Abel R, Alvey C, Bron N, et al. A Double-Blind Crossover Study to Evaluate the Potential Pharmacodynamic Interaction Between Pregabalin and Ethanol Administered Orally to Healthy Volunteers (Protocol 1008-079-0). RR 744-00547, September 8, 2000.

31. Bockbrader H, Burger P. Population Pharmacokinetics of Marketed Antiepileptic Drugs Coadministered With Pregabalin in Patients With Partial Seizures. RR-MEMO 764-03729, July 11, 2001.

32. Alvey C, Randinitis E, Posvar E. A Study to Determine the Effects of Pregabalin (CI-1008) on the Pharmacokinetics of an Oral Contraceptive Agent (Ortho-Novum® 1/35) Containing Norethindrone Acetate and Ethinyl Estradiol (Protocol 1008-075). RR 744-00484, July 26, 2000.

33. Henck J. Oral Teratology Study in Rats With CI-1008. RR 745-02271, December 16, 1994.

34. Henck J, Morse D, Anderson J. Critical Assessment of Skull Bone Findings Observed in the Oral Teratology Study in Rats With CI-1008. RR 745-03337, September 7, 2000.

35. Morse D. Fetal Skull Development Study of Pregabalin in Wistar Rats. RR 745-03426, October 30, 2001.

36. Morse D. Progression of Skull Development in Rats Following Gestational Exposure to Pregabalin. RR 745-03384, November 1, 2001.

37. Morse D. Postnatal Skull Development Study in Rats With CI-1008. RR 745-03321, January 18, 2001.

38. Petrere J. Oral Embryo-Fetal Development Study in Rabbits With CI-1008. RR 745-02285, January 12, 1995.

39. Windsor B, Radulovic L. Plasma and Milk CI-1008 Concentrations in Lactating Rats Following Repeated Gavage Administration of 0, 50, 100, 250, 1250, or 2500 mg/kg/day CI-1008 (Ann Arbor Toxicology Study 1962). RR-MEMO 764-02291, August 23, 1995.

40. Carter C, de Meynard C, Mathe H. An Investigation Into the Effects of Pregabalin (CI-1008), Alprazolam, and Placebo on Cognitive and Psychomotor Function, Car Driving Ability, and Various Aspects of Sleep in Healthy Volunteers (Protocol 1008-097). RR-MEMO 720-30035, April 2, 2001.

41. Sunman-Chauhan N, Webdale L, Hill D, Woodruff, G. Characterization of [^{3}H]-gabapentin Binding to a Novel Site in Rat Brain: Homogenate Binding Studies. Eur J Pharmacol 1993;244:293-301.

42. Brown J, Dissanayake V, Briggs A, Milic M, Gee N. Isolation of the [^{3}H]gabapentin-binding protein/alpha 2 delta Ca^{2+} channel subunit from porcine brain: Development of a radioligand binding assay for alpha 2 delta subunits using [^{3}H]leucine. Anal Biochem 1998;255:236-43.

43. Gee N, Brown J, Dissanayake V, Offord J, Thurlow R, Woodruff G. The novel anticonvulsive drug, gabapentin (Neurontin), binds to the alpha2delta subunit of a calcium channel. J Biol Chem 1996;271:5768-76.

44. Bockbrader H, Burger P, Corrigan B. Population Pharmacokinetics of Pregabalin in Healthy Volunteers and Patients With Partial Seizures. RR 764-03298, August 9, 2001.

45. Bockbrader H, Burger P, Corrigan B. Population Pharmacokinetics of Pregabalin in Healthy Volunteers, Patients With Partial Seizures, and Patients With Various Chronic Pain Disorders. RR 764-03771, August 2, 2001.

46. Bockbrader H. Calculated Mean Pregabalin Pharmacokinetic Parameter Values in Healthy Volunteers Following Single-and Multiple-Dose Administration. RR-MEMO 754-00004, September 27, 2001.

47. McNally W, Feng R, DeHart P, Means S. [^{14}C]CI-1008 Tissue Distribution in Male Mice Following a Single 10-mg/kg Oral Dose. RR 764-03718, August 24, 2000.

48. McNally W, DeHart P, Radulovic L. Distribution of [^{14}C]CI-1008 Following Single Oral Dose to Male and Female Cynomolgus Monkeys. RR 764-02352, June 8, 1995.

49. McNally W. DeHart P, Radulovic L. Distribution of [^{14}C]CI-1008 in Tissues of Male and Female Rats Following Single Oral Dose. RR 764-02227, November 14, 1994.

50. Taylor C, Vartanian M, Welty D, Busch J, Radulovic L. Time Course of Prevention of Maximal Electroshock Seizures in Rats by S (+)-3-isobutyl GABA (CI-1008) and Gabapentin (CI-945) Compared to Concentrations of Radiolabeled Drug in Brain Tissue and Blood Plasma. RR 740-03225, October 14, 1994.

51. Schuh J. Exploratory Oral Dose Range Finding Toxicity Study of CI-1008 in Rats. RR 250-01702, October 30, 2001.

52. Gragtmans N. Four-Week Daily Repeated Dose Oral Toxicity Study of CI-1008 in Rats. RR 250-01722, April 12, 1995.

53. Wojcinski Z. Four-Week Oral Toxicity Study of CI-1008 in Rats. RR 250-01730, June 8, 1995.

54. Pilcher G. 52-Week Oral Toxicity Study of CI-1008 in Male and Female Wistar Rats: 13-Week Interim Report. RR 745-02570, November 13, 1996.

55. Pilcher G. 52-Week Oral Toxicity Study of CI-1008 in Male and Female Wistar Rats RR 745-02683, August 13, 2001.

56. MacDonald J. Exploratory Oral Rising-Dose Study of PD 144723 in Cynomolgus Monkeys. RR 745-02116, November 8, 1993.

57. Gragtmans N. Oral Dose Range-Finding Toxicity Study of CI-1008 in Cynomolgus Monkeys. RR 250-01713, September 29, 1994.

58. Walker R. Oral Toxicity Study of CI-1008 in Cynomolgus Monkeys. RR 250-01720, November 14, 1994.

59. Ulloa H. 4-Day Oral Toxicokinetic Study of CI-1008 in Cynomolgus Monkeys. RR 745-02268, October 11, 1994.

60. Ulloa H. 4-Week Oral Toxicity Study of CI-1008 in Cynomolgus Monkeys. RR 745-02329, October 6, 1995.

61. Ulloa H. 13- Week Oral Toxicity Study of CI-1008 in Cynomolgus Monkeys. RR 745-02559, December 12, 1996.

62. Ulloa H. Chronic Oral Toxicity Study of CI-1008 in Cynomolgus Monkeys. RR 745-02646, July 21, 1997.

63. Petrere J. Oral Embryo-Fetal Development Study in Mice With CI-1008. RR 745-02273, November 1, 1994.

64. Henck J. Oral Pre- and Postnatal Development Study in Rats With CI-1008. RR 745-02628, April 17, 1998.

65. Henck J. Investigative Study in Rats With CI-1008 Relating Developmental Toxicity to Stage of Exposure. RR 745-02656, December 18, 1997.

66. Bulera S. Bacterial Mutagenicity Assay of CI-1008 Using B6C3F1 and CD-1 Mouse Metabolic Activating Systems. RR 745-03418, November 20, 2002.

67. Kropko M. Standard Ames Bacterial Mutagenicity Assay of PD 144723. RR 745-02035, May 27, 1993.

68. Bulera S. Bacterial Mutagenicity Assay of CI-1008. RR 745-03320, January 19, 2001.

69. Wold S. Mutagenicity Test With CI-1008 in Escherichia Coli WP2uvrA. RR 745-03203, April 27, 2000.

70. Kropko M. *In Vitro* Mutation Assay of CI-1008 in Chinese Hamster Ovary Cells. RR 745-02308, March 22, 1995.

71. Ciaravino V. *In Vitro* Structural Chromosome Aberration Assay of CI-1008 in Chinese Hamster Ovary Cells. RR 745-02393, June 24, 1996.

72. Bulera S. Unscheduled DNA Synthesis Assay of Pregabalin in Female B6C3F1 and CD-1 Mice. RR 745-03455, November 1, 2001.

73. Monteith D. Unscheduled DNA Synthesis in Hepatocytes from Rats Treated With CI-1008. RR 745- 02209, June 27, 1994.

74. Bulera S. Micronucleus Study of CI-1008 in B6C3F1 and CD-1 Mice. RR 745-03387, November 1, 2001.

75. Krishna G. Rat Micronucleus Study of CI-1008. RR 745-02374, June 24, 1996.

76. Henck J (Parke-Davis Reviewer). 2-Year Dietary Oncogenicity Study in Rats With CI-1008. RR 745-03274, May 26, 2000.

77. Criswell K. Retrospective Evaluation of Bone Marrow Megakaryocytes from B6C3F1 Mice (AA 2236) and Wistar Rats (AA2235) Treated With CI-1008 for 2 Years. RR-MEMO 745-03456, November 2, 2001.

78. Dethloff L. 4-Week Oral Toxicokinetic Study of CI-1008 in Male and Female Wistar Rats (Ann Arbor Study 2581). RR-MEMO 745-03238, August 10, 2000.

79. Graziano M (Parke-Davis Reviewer). 2-Year Dietary Oncogenicity Study in Mice With CI-1008. RR 745-03275, May 26, 2000.

80. Metz A. Retrospective Histopathologic Evaluation of Nonneoplastic Findings in Selected Tissues From B6C3F1 Mice Treated With CI-1008 for 2 Years. RR-MEMO 745-03454, November 1, 2001.

81. Criswell K. Retrospective Evaluation of Bone Marrow Megakaryocytes From B6C3F1 Mice (AA2236) and Wistar Rats (AA2235) Treated With CI-1008 for 2 Years. RR-MEMO 745-03456, November 2, 2001.

82. Dethloff L. 4-Week Oral Toxicokinetic Study of CI-1008 in Male and Female B6C3F1 Mice. RR 745-03239, August 8, 2000.

83. Criswell K. Retrospective Evaluation of Peripheral Blood Morphology in B6C3F1 and CD-1 Mice Treated With Pregabalin for 2 Years. RR-MEMO 745-03714, January 13, 2003.

84. Petrere J. Acute Oral Toxicity Study of CI-1008 in 7-Day-Old and 21-Day-Old Male and Female Wistar Rats. RR 745-03151, October 29, 1999.

85. Petrere J. Developmental Neurotoxicity Study of CI-1008 in Juvenile Male and Female Wistar Rats. RR 745-03323, August 4, 2001.

86. Petrere J. 7-Week Oral Toxicity Study of CI-1008 in 7-Day-Old Male and Female Wistar Rats. RR 745-03294, May 21, 2001.

87. Petrere J. Reproductive Toxicity Study of CI-1008 in Juvenile Male and Female Wistar Rats. RR 745-03267, April 25, 2001.

88. Petrere J. Repeat Reproductive Toxicity Study of CI-1008 in Juvenile Female Wistar Rats. RR 745-03471, April 15, 2002.

89. Petrere J. Oral Toxicokinetic Study of CI-1008 in Juvenile (7-Day-Old) Male and Female Wistar Rats. RR 745-03375, June 14, 2001.

90. Petrere J. Oral Toxicokinetic Study of CI-1008 in Adult Male and Female Wistar Rats. RR 745-03376, June 14, 2001.

91. Stanco S. Periodic Safety Update Report Pregabalin, 07 July 2004 through 06 January 2005. Pfizer, Inc. 25 January 2005.

92. Mohan JD. Pregabalin swelling of face and tongue. Pfizer, Inc. July 18, 2005.

93. Mohan J. Pregabalin and Headache, Pfizer, Inc. 23 August 2005.

94. Mohan J. Pregabalin and Nausea, Pfizer, Inc. 23 August 2005.

95. Magliano S and Long C. Periodic Safety Update Report Pregabalin, 01 August 2005 through 31 January 2006, Pfizer Inc., 27 March 2006.

96. Shah J. Congestive Heart Failure in Pregabalin Patients With or Without Cardiac Disease. Pfizer Inc., 29 August 2006.

97. Long C. Postmarketing Review of Pregabalin and Reports of Allergic Conditions. Pfizer Inc., 20 October 2006.

98. Gupta A. Pregabalin Cases Reporting Diarrhea-Events. Pfizer Inc., 03 March 2006.

99. Long C. Postmarketing Review of Pregabalin and Reports of Pruritus. Pfizer Inc., 12 October 2006.

100. Study No. 04-2777-01 Oral Toxicity Study of C1-1008 (Pregabalin) In Juvenile Wistar Rats. Pfizer Inc., November 2005.

101. Pfizer Inc., Module 2.5 Clinical Overview: Pregabalin for the Treatment of Generalized Anxiety Disorder, dated 17 Jun 2005.

102. Pfizer Inc., Module 2.5 Clinical Overview: Lyrica (Pregabalin); Response to Rapporteurs' Final Assessment Report (dated 21 December 2006) Concerning the Lyrica Periodic Safety Update Report #4 (PSUR submitted 2 October 2006).

103. Bromleigh C. Cumulative Review of Pregabalin Cases Reporting Loss of Consciousness. Pfizer Inc. 23 April 2007.

104. Bromleigh C. Cumulative Review of Pregabalin Cases Reporting Mental Impairment. Pfizer Inc. 30 March 2007.

105. Pfizer Inc., *Module 2.5 Clinical Overview: Pregabalin for the Treatment of Fibromyalgia*, dated 07 December 2006.

106. Magliano A and Long C. Periodic Safety Update Report Pregabalin, 01 August 2006 through 31 January 2007, Pfizer Inc, 23 March 2007.

107. Shah J. A Cumulative Review of Pregabalin Cases Reporting Angioedema and Related terms, Dated 28 November 2007.

108. *Module 2.5 Clinical Overview: Type II Variation Application to Support an Additional Indication for the Use of Lyrica in the Treatment of Fibromyalgia in Adults*, Pfizer Inc., dated 18 March 2008.

109. *Module 2.5 Clinical Overview: Type II Variation (Ocular Events And Angioedema),* Pfizer Inc. 07 December 2007.

110. Pfizer Inc. Periodic Safety Update Report Pregabalin, 01 Febrero 2008 through 31 Julio 2008, Pfizer Inc, dated 26 September 2008.

111. *Module 2.5 Clinical Overview: Analysis of Treatment-Related Adverse Events in Placebo-Controlled Pregabalin Studies*, Pfizer, Inc. dated 30 September 2008.

112. Discontinuations Due to Treatment Emergent Treatment Related Adverse Events Approved Indications and Fibromyalgia Studies. Dated 13 February 2008.

113. Pfizer Inc. Periodic Safety Update Report, 01 February 2009 through 31 July 2009, dated 22 September 2009.

114. *Module 2.5 Clinical Overview: CDS update (Discontinuation-Related Anxiety, GI motility, Malaise),* Pfizer Inc. 15 October 2009

115. Module 2.5 Clinical Overview: CDS update (Discontinuation-Related Hyperhidrosis), Pfizer Inc. 06 April 2010

116. Bauer C, Nieto-Rostro M, Rahman W, et al. The Increased Trafficking of the Calcium Channel Subunit $\alpha_2\delta$-1 to Presynaptic Terminals in Neuropathic Pain Is Inhibited by the $\alpha_2\delta$ Ligand Pregabalin. J Neurosci 2009; 29(13):4082, 4084-4085.

117. Takeuchi Y, Takasu K, Ono H, et al. Pregabalin, *S*-(+)-3-isobutylgaba, activates the descending noradrenergic system to alleviate neuropathic pain in the mouse partial sciatic nerve ligation model. Neuropharmacology 2007; 53:843-844, 846-851.

118. Bee L, Dickenson A. Descending facilitation from the brainstem determines behavioural and neuronal hypersensitivity following nerve injury and efficacy of pregabalin. Pain 2008; 140:209-210, 216-219, 221-222.

119. Rahman W, Bauer C, Banniester K, et al. Descending serotonergic facilitation and the antinociceptive effects of pregabalin in a rat model of osteoarthritic pain. Mol Pain 2009; 5:46, 49, 51-57.

120. Module 2.5 Clinical Overview: Changes to the Pregabalin Core Data Sheet: Addition of Gynaecomastia and Breast Enlargement), Pfizer Inc. 11 May 2011.

121. .Pregabalin 2.6.2 Pharmacology Written Summary 2004.

122. .Module 2.5 Clinical Overview: Changes to the Pregabalin Core Data Sheet: Addition of Potential Abuse Language, Pfizer Inc 12 October 2012.

123. Foerg A, Hein J, Volkmar M, et al. Efficacy and safety of pregablin in the treatment of alcohol withdrawal syndrome: A randomized, placebo-controlled trial. Alcohol Alcoholism 2012;47(2): 149-55.

124. Skopp G, Zimmer G. Pregabalin—a drug with abuse potential? Arch Kriminol 2012;229(1-2): 44-54.

125. Zacny JP, Paice JA, Coalson DW. Subjective, psychomotor, and physiological effects of pregabalin alone and in combination with oxycodone in healthy volunteers. Pharmacol Biochem Behav 2012; 100(3): 560-5.

126. Bjaanes TK, Fossan KO, Schjott J, et al. Prevalence of pregabalin in urine samples from patients treated for substance-dependency. Basic Clin Pharmacol Toxicol. Proceedings of the 10th Congress of the European Association for Clinical Pharmacology and Therapeutics (26-29 June 2011 Budapest Hungary). 2011; 109: 79.

127. Oulis P, Nakkas G, Masdrakis VG. Pregabalin in zolpidem dependence and withdrawal. Clin Neuropharmacol 2011; 34(2): 90-1.

128. Rubio G, Bobes J, Cervera G, et al. Effects of pregabalin on subjective sleep disturbance symptoms during withdrawal from long-term benzodiazepine use. Eur Addict Res 2011; 17(5): 262-70.

129. Schifano F, D'Offizi S, Piccione M, et al. Is there a recreational misuse potential for pregabalin? Analysis of anecdotal online reports in comparison with related gabapentin and clonazepam data. Psychother Psychosom 2011; 80(2): 118-22.

130. Yargic I, Ozdemiroglu FA. Pregabalin abuse: A case report. Klin Psikofarmakol B. 2011; 21: 64-6.

131. Di Nicola M, Martinotti G, Tedeschi D, et al. Pregabalin in outpatient detoxification of subjects with mild-to-moderate alcohol withdrawal syndrome. Hum Psychopharm 2010; 25(3): 268-75.

132. Filipetto FA, Zipp CP, Coren JS. Potential for pregabalin abuse or diversion after past drug-seeking behavior. J Am Osteopath Assoc 2010; 110(10): 605-7.

133. Grosshans M, Mutschler J, Hermann D, et al. Dependence and withdrawal: A case report. Am J Psychiat 2010; 167(7): 869.

134. Martinotti G, Di Nocola M, Frustaci A, et al. Pregabalin, tiapride, and lorazepam in alcohol withdrawal syndrome: A multi-centre, randomized, single-blind comparison trial. Addition 2010; 105(2): 288-99.

135. Martinotti G, Di Nocola M, Redeschi D, et al. Pregabalin versus naltrexone in alcohol dependence: A randomized, double-blind, comparison trial. J Psycholpharmacol 2010; 24(9): 1367-74.

136. Reedy SJD, Schwartz MD. A case series of recreational pregabalin overdose resulting in generalized seizures. Clin Toxicol. Proceedings of the 2010 North American Congress of Clinical Toxicology (7-12 Oct 2010, Denver, CO). 2010; 48 (6): 616-7.

137. Schwan S, Sundstrom A, Stjernberg E, et al. A signal for an abuse liability for pregabalin: Results from the Swedish spontaneous adverse drug reaction reporting system.Eur J Clin Pharmacol 2010; 66(9): 947-53.

138. Sjoberg G, Feychting K. Pregabalin overdose in adults and adolescents: Experience in Sweden. Clin Toxicol Proceedings of the International Congress of the European Association of Poisons Centres and Clinical Toxicologists (11-14 May 2010, Bordeaux, France). 2010; 48 (3): 282.

139. Martinotti G, Di Nicola M, Tedeschi D, et al. Efficacy and safety of pregabalin in alcohol dependence. Adv Ther 2008; 25(6): 608

140. Oulis P, Masdrakis VG, Karakatsarus NA, et al. Pregabalin in the discontinuation of long-term benzodiazepine use. A case series. Int Clin Psychopharm 2008;23(3): 110-12.

141. 2.5 Clinical Overview Frequency Assessment for the Core Data Sheet, September 2013.

142. 2.5 Clinical Overview Pregabalin Core Data Sheet Change: Revision of Abuse Warning Text, January 2014.

143. 2.5 Clinical Overview Changes to the Pregabalin Core Data Sheet for Lactation Text, Sections 4.6 and 5.2, April 2014.

144. 2.5 Clinical Overview Changes to the Pregabalin Core Data Sheet for Seizures Text, Section 4.9, May 2016.

145. 2.5 Clinical Overview Changes to the Pregabalin Core Data Sheet for Fatal Events Text, Section 4.5, January 2019.