

PREGABALINA

Cápsulas

CAMBIOS IMPORTANTES RECIENTES

| | |
|-----------------------------------|--------|
| Indicaciones y uso (1) | 6/2012 |
| Dosis y administración (2.5) | 6/2012 |
| Advertencias y precauciones (5.6) | 6/2012 |
| Advertencias y precauciones (5.8) | 6/2012 |

1.0 INDICACIONES Y USO

La pregabalina está indicada para:

- El manejo del dolor neuropático asociado con la neuropatía periférica diabética
- El manejo de la neuralgia postherpética
- Como tratamiento adyuvante de los pacientes adultos con convulsiones de inicio parcial
- El manejo de la fibromialgia

2.0 DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

La pregabalina se administra oralmente con o sin alimento.

Cuando se descontinúe la pregabalina, disminuya gradualmente durante un mínimo de 1 semana.

2.1 Dolor neuropático asociado a la neuropatía periférica diabética

La dosis máxima recomendada de la pregabalina es 100 mg tres veces al día (300 mg/día) en los pacientes con una depuración de creatinina de al menos 60 mL/min. Comience a dosificar con 50 mg tres veces al día (150 mg/día). La dosis puede incrementarse a 300 mg/día en 1 semana, con base en la eficacia y la tolerabilidad. Debido a que la pregabalina se elimina principalmente por excreción renal, ajuste la dosis en los pacientes con función renal disminuida (ver Dosis y Administración [2.6]).

Aunque se ha estudiado también la pregabalina a dosis de 600 mg/día, no hay evidencia de que esta dosis confiera un beneficio significativo adicional, y esta dosis fue menos tolerada.

Número de la versión: 1.0
Fecha de la versión: 13-Feb-2013

Página 1 de 56
Pregabalina
Winthrop Cali

En vista de la dependencia de los eventos adversos en la dosis, no se recomienda el tratamiento con dosis mayores de 300 mg/día (ver Reacciones adversas [6.1]).

2.2 Neuralgia postherpética

La dosis recomendada de pregabalina es de 75 a 150 mg dos veces al día o 50 a 100 mg tres veces al día (150 a 300 mg/día) en los pacientes con depuración de creatinina de al menos 60 mL/min. Comience la dosis con 75 mg dos veces al día o 50 mg tres veces al día (150 mg/día). La dosis puede incrementarse hasta 300 mg/día en 1 semana, con base en la eficacia y la tolerabilidad. Debido a que la pregabalina se elimina principalmente por excreción renal, ajuste la dosis en los pacientes con la función renal reducida (ver Dosis y administración [2.6]).

Los pacientes que no presentan suficiente alivio del dolor después de 2 a 4 semanas con 300 mg/día y que pueden tolerar la pregabalina, pueden ser tratados hasta con hasta 300 mg dos veces al día o 200 mg tres veces al día (600 mg/día). En vista de la dependencia de las reacciones adversas en la dosis y a la alta frecuencia de discontinuación debido a las reacciones adversas, reserve las dosificaciones mayores de 300 mg/día a aquellos pacientes que tienen dolor continuo y que toleran 300 mg al día (ver Reacciones adversas [6.1]).

2.3 Tratamiento adyuvante en pacientes adultos con convulsiones de inicio parcial

La pregabalina a dosis de 150 a 600 mg/día ha mostrado ser efectiva como tratamiento adyuvante en el tratamiento de las convulsiones de inicio parcial en los adultos. Los perfiles de eficacia y de seguridad de la pregabalina han mostrado estar relacionados con la dosis. Administre la dosis total en dos o tres dosis divididas al día. En general, se recomienda que los pacientes se inicien con dosis diarias totales no mayores de 150 mg/día (75 mg dos veces al día o 50 mg tres veces al día). Con base en la respuesta individual del paciente y a la tolerabilidad, la dosis puede incrementarse a una dosis máxima de 600 mg/día.

Debido a que la pregabalina se elimina principalmente por excreción renal, ajuste la dosis en los pacientes con la función renal reducida (ver Dosis y administración [2.6]).

El efecto de la frecuencia del aumento de la dosis sobre la tolerabilidad de la pregabalina no se ha estudiado formalmente.

La eficacia de la pregabalina añadida en los pacientes que toman gabapentina no se ha evaluado en estudios controlados. En consecuencia, no se puede ofrecer ninguna recomendación de dosificación para el uso de la pregabalina con la gabapentina.

2.4 Manejo de la fibromialgia

La dosis recomendada de la pregabalina para la fibromialgia es de 300 a 450 mg/día. Comience la dosificación con 75 mg dos veces al día (150 mg/día). La dosis puede incrementarse hasta 150 mg dos veces al día (300 mg/día) en 1 semana con base en la eficacia y la tolerabilidad. En los pacientes que no presenten un beneficio suficiente con 300 mg/día, se puede incrementar la dosis a 225 mg dos veces al día (450 mg/día). Aunque la pregabalina se ha estudiado también a dosis de 600 mg/día, no hay evidencia de que esta dosis confiera algún beneficio adicional, y esta dosis fue menos tolerada. En vista de la dependencia de los eventos adversos en la dosis, no se recomienda el tratamiento con dosis mayores de 450 mg/día (ver Reacciones adversas [6.1]). Debido a que la pregabalina se elimina principalmente por excreción renal, ajuste la dosis en los pacientes con la función renal reducida (ver Dosis y administración [2.6]).

2.5 Dolor neuropático asociado con lesión de la médula espinal

No procede.

2.6 Pacientes con deterioro renal

En vista de la dependencia de las reacciones adversas en la dosis y debido a que la pregabalina se elimina principalmente por excreción renal, ajuste la dosis en los pacientes con la función renal reducida. Fundamente el ajuste de la dosis en los pacientes con deterioro renal en la depuración de creatinina (Clcr), como se indica en la tabla 1. Para utilizar esta tabla de dosificación, se necesita una estimación de la Clcr en mL/min. La Clcr en mL/min puede estimarse a partir de la determinación de la creatinina sérica (mg/dL), utilizando la ecuación de Cockcroft y Gault:

$$\text{Clcr} = \frac{[140 - \text{edad [años]}] \times \text{peso [Kg]} \times 0.85 \text{ (en los pacientes femeninos)}}{72 \times \text{creatinina sérica (mg/dL)}}$$

Después, refiérase a la sección de Dosis y administración para determinar la dosis diaria total recomendada con base a la indicación para los pacientes con función renal normal (Clcr \geq 60 L/min). Posteriormente, refiérase a la tabla 1 para determinar la dosis renal ajustada correspondiente.

Número de la versión: 1.0

Fecha de la versión: 13-Feb-2013

Página 3 de 56

Pregabalina
Winthrop Cali

Por ejemplo, un paciente que inicia la pregabalina por neuralgia postherpética con una función renal normal (Clcr ≥60 mL/min) recibe una dosis diaria total de 150 mg/día de pregabalina. Por lo tanto, un paciente con deterioro de la función renal y una Clcr de 50 mL/min recibiría una dosis diaria total de 75 mg/día de pregabalina administrada en dos o tres dosis divididas.

Para los pacientes que se someten a hemodiálisis, ajuste la dosis diaria de pregabalina con base en la función renal. Además del ajuste de la dosis diaria, administre una dosis complementaria inmediatamente después de cada sesión de hemodiálisis de 4 horas (ver tabla 1).

Tabla 1. Ajuste de la dosis de la pregabalina con base en la función renal

| Depuración de creatinina (Clcr) (mL/min) | Dosis diaria total de pregabalina (mg/día)* | | | | Régimen de dosis |
|--|---|-------|---------|-----|------------------|
| | 150 | 300 | 450 | 600 | |
| ≥60 | 150 | 300 | 450 | 600 | BID o TID |
| 30-60 | 75 | 150 | 225 | 300 | BID o TID |
| 15-30 | 25-50 | 75 | 100-150 | 150 | QD o BID |
| <15 | 25 | 25-50 | 50-75 | 75 | QD |
| Dosis complementaria después de la hemodiálisis (mg) † | | | | | |
| Pacientes en el régimen de 25 mg QD: tomar una dosis complementaria de 25 mg o 50 mg | | | | | |
| Pacientes en el régimen de 25-50 mg QD: tomar una dosis complementaria de 50 mg o 75 mg | | | | | |
| Pacientes en el régimen de 50-75 mg QD: tomar una dosis complementaria de 75 mg o 100 mg | | | | | |
| Pacientes en el régimen de 75 mg QD: tomar una dosis complementaria de 100 mg o 150 mg | | | | | |

TID= tres dosis divididas; BID= dos dosis divididas; QD= una dosis diaria única

* La dosis diaria total (mg/día) debe dividirse como se indica por régimen de dosis para proporcionar mg/dosis

† La dosis complementaria es una sola dosis adicional

3.0 FORMA FARMACÉUTICA Y CONCENTRACIONES

Cápsulas de gelatina dura de 75 mg, 150 mg y 300 mg.

Las cápsulas de 75 mg tienen una tapa gris y el cuerpo de color azul que contiene un polvo blanco fino.

Las cápsulas de 150 mg tienen una tapa blanca, el cuerpo de color blanco y contienen un polvo blanco fino.

Número de la versión: 1.0
 Fecha de la versión: 13-Feb-2013

Página 4 de 56
 Pregabalina
 Winthrop Cali

Las cápsulas de 300 mg tienen una tapa morada, cuerpo morado y contienen un polvo fino blanco.

4.0 CONTRAINDICACIONES

La pregabalina está contraindicada en los pacientes con hipersensibilidad conocida a la pregabalina o a cualquiera de los componentes de la fórmula. Se han presentado angioedema y reacciones de hipersensibilidad en los pacientes que reciben tratamiento con la pregabalina.

5.0 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Angioedema

Existen reportes de postcomercialización de angioedema en pacientes durante el tratamiento inicial y crónico con la pregabalina. Los síntomas específicos incluyen inflamación de la cara, de la boca (lengua, labios y encías) y del cuello (faringe y laringe). Existen reportes de angioedema que amenaza la vida con compromiso respiratorio que requiere tratamiento de urgencia. Descontinúe la pregabalina inmediatamente en los pacientes con estos síntomas.

Sea cauteloso cuando prescriba la pregabalina a pacientes que hayan tenido algún episodio previo de angioedema. Además, los pacientes que estén tomando otros fármacos asociados con angioedema (por ejemplo, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina [inhibidores de la ECA]) pueden estar en riesgo elevado de desarrollar angioedema.

5.2 Hipersensibilidad

Existen reportes de postcomercialización de hipersensibilidad en pacientes poco después del inicio del tratamiento con la pregabalina. Las reacciones adversas incluyeron eritema, ampollas, ronchas, erupción cutánea, disnea y sibilancias. Descontinúe la pregabalina inmediatamente en los pacientes que presenten estos síntomas.

5.3 Retiro de medicamentos antiepilépticos

Como en el caso de todos los medicamentos antiepilépticos, retire la pregabalina gradualmente para minimizar el potencial de un aumento de la frecuencia de convulsiones en los pacientes con trastornos convulsivos. Si la pregabalina se discontinúa, disminuya gradualmente la dosis del fármaco durante un mínimo de 1 semana.

Número de la versión: 1.0
Fecha de la versión: 13-Feb-2013

Página 5 de 56
Pregabalina
Winthrop Cali

5.4 Ideación y comportamiento suicidas

Los medicamentos antiepilépticos, incluyendo la pregabalina, incrementan el riesgo de pensamientos o comportamiento suicidas en pacientes que toman estos medicamentos por cualquier indicación. Los pacientes tratados con cualquier medicamento antiepiléptico por cualquier indicación deben vigilarse para detectar la aparición o empeoramiento de la depresión, pensamientos o conducta suicida y/o de cualquier cambio inusual del ánimo o del comportamiento.

Los análisis acumulados de 199 estudios clínicos controlados (monoterapia o tratamiento adyuvante) de 11 medicamentos antiepilépticos diferentes mostraron que los pacientes aleatorizados a uno de los medicamentos antiepilépticos tuvieron aproximadamente el doble del riesgo (riesgo relativo ajustado de 1.8%, intervalo de confianza del 95% de 1.2, 2.7) de pensamiento o comportamiento suicida en comparación con los pacientes aleatorizados al placebo. En estos estudios, que tuvieron una duración mediana de tratamiento de 12 semanas, la tasa de incidencia estimada de comportamiento o ideación suicida entre 27,863 pacientes tratados con medicamentos antiepilépticos fue del 0.43% en comparación con el 0.24% entre 16029 pacientes tratados con placebo, lo que representa un aumento de aproximadamente un caso de pensamiento o conducta suicida por cada 530 pacientes tratados. Hubo 4 suicidios en los pacientes tratados en los estudios y ninguno en los pacientes tratados con placebo, pero el número es muy pequeño para permitir obtener alguna conclusión sobre el efecto del medicamento sobre el suicidio.

El riesgo elevado de pensamientos o comportamiento suicida con los medicamentos antiepilépticos se observó desde la primera semana después de iniciar el tratamiento farmacológico con los medicamentos antiepilépticos y persistió durante el tiempo del tratamiento evaluado. Debido a que la mayoría de los estudios incluidos en el análisis no se extendieron más allá de 24 semanas, el riesgo de pensamientos o comportamiento suicida después de las 24 semanas no se pudo evaluar.

En general, el riesgo de pensamientos o conducta suicida fue consistente entre los medicamentos en los datos analizados. El hallazgo de riesgo elevado con los medicamentos antiepilépticos de varios mecanismos de acción y en varias indicaciones sugieren que el riesgo se presenta con todos los fármacos antiepilépticos utilizados para cualquier indicación. El riesgo no varió substancialmente por edad (5 a 100 años) en los estudios clínicos analizados.

La tabla 2 muestra el riesgo absoluto y relativo por indicación para todos los MAE evaluados.

Número de la versión: 1.0
Fecha de la versión: 13-Feb-2013

Página 6 de 56
Pregabalina
Winthrop Cali

Tabla 2. Riesgo por indicación de los fármacos antiepilépticos en los análisis acumulados

| Indicación | Pacientes con placebo con eventos por 1000 pacientes | Pacientes con el fármaco con eventos por 1000 pacientes | Riesgo relativo: incidencia de los eventos en los pacientes con el fármaco/incidencia en los pacientes con placebo | Diferencia del riesgo: pacientes adicionales con el fármaco con eventos por 1000 pacientes |
|--------------|--|---|--|--|
| Epilepsia | 1.0 | 3.4 | 3.5 | 2.4 |
| Psiquiátrico | 5.7 | 8.5 | 1.5 | 2.9 |
| Otro | 1.0 | 1.8 | 1.9 | 0.9 |
| Total | 2.4 | 4.3 | 1.8 | 1.9 |

El riesgo relativo de pensamientos o conducta suicida fue mayor en los estudios clínicos de epilepsia que en los estudios clínicos de afecciones psiquiátricas u otras, pero las diferencias del riesgo absoluto fueron similares en las indicaciones de epilepsia y psiquiátricas.

Cualquiera que considere prescribir la pregabalina o cualquier otro fármaco antiepiléptico debe balancear el riesgo de pensamientos o conducta suicida con el riesgo de la enfermedad sin tratar. La epilepsia y muchas otras enfermedades para las cuales se prescriben los fármacos antiepilépticos se asocian con morbilidad y mortalidad y tienen un riesgo elevado de pensamientos y conducta suicida. Si durante el tratamiento aparecieran pensamientos o conducta suicida, el médico deberá considerar si la aparición de estos síntomas en un paciente dado pudiera estar relacionada a la enfermedad tratada.

Informe a los pacientes, sus cuidadores y las familias que la pregabalina y cualquier otro fármaco antiepiléptico aumentan el riesgo de pensamientos y conducta suicida y sobre la necesidad de estar alerta por la aparición o empeoramiento de los signos y síntomas de la depresión, cualquier cambio del ánimo o de conducta o la aparición de pensamientos o conducta suicida o de pensamientos de daño auto infligido. Las conductas preocupantes deben reportarse inmediatamente al médico.

5.5 Edema periférico

El tratamiento con la pregabalina puede causar edema periférico. En los estudios a corto plazo en pacientes sin cardiopatía o enfermedad vascular periférica clínicamente significativa, no hubo ninguna asociación aparente entre el edema periférico y las complicaciones cardiovasculares como hipertensión o insuficiencia cardíaca congestiva. El edema periférico no se asoció con cambios de laboratorio sugestivos de deterioro renal o de la función hepática.

En los estudios clínicamente controlados, la incidencia de edema periférico fue de 6% en el grupo de la pregabalina en comparación con el 2% en el grupo del placebo. En los estudios clínicos controlados, el 0.5% de los pacientes con pregabalina y el 0.2% de los pacientes con el placebo se retiraron debido a edema periférico.

Las frecuencias mayores de ganancia de peso y de edema se observaron en los pacientes que tomaron pregabalina y algún agente antidiabético del grupo de las tiazolidinedionas en comparación con los pacientes que tomaron cualquiera de los medicamentos solos. La mayoría de los pacientes que utilizaron agentes antidiabéticos del grupo de las tiazolidinedionas en la base de datos de seguridad general participaron en los estudios de dolor asociados con neuropatía periférica diabética. En esta población, el edema periférico se reportó en el 3% (2/60) de los pacientes que estaban utilizando agentes antidiabéticos del grupo de las tiazolidinedionas solamente, el 8% (69/859) de los pacientes tratados con pregabalina solamente y en el 19% (23/120) de los pacientes que se trataron con pregabalina y agentes antidiabéticos del grupo de las tiazolidinedionas. Se reportó una ganancia de peso similar en el 0% (0/60) de los pacientes con las tiazolidinedionas solas; 4% (35/859) de los pacientes con pregabalina sola y 7.5% (9/120) de los pacientes con ambos fármacos.

Como los fármacos antidiabéticos de la clase de las tiazolidinedionas pueden causar ganancia de peso y/o retención de líquidos, posiblemente exacerbando o causando insuficiencia cardíaca, se debe tener precaución cuando se coadministre la pregabalina con estos agentes.

Debido a que existen datos limitados sobre los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva con status cardíaco III o IV de la New York Heart Association (NYHA, por sus siglas en inglés), se debe tener precaución cuando se utilice la pregabalina en estos pacientes.

5.6 Mareo y somnolencia

La pregabalina puede causar mareo y somnolencia. Informe a los pacientes que el mareo y la somnolencia relacionadas a la pregabalina pueden deteriorar su capacidad para realizar actividades como manejar u operar maquinaria (ver Información para asesorar al paciente [17.5]).

En los estudios clínicos controlados de pregabalina, se presentó mareo en el 30% de los pacientes tratados con la pregabalina en comparación con el 8% de los pacientes tratados con el placebo. Se presentó somnolencia en el 23% de los pacientes tratados con la pregabalina en comparación con el 8% de los pacientes tratados con el placebo. El mareo y la somnolencia generalmente comienzan poco después del inicio del tratamiento con la pregabalina y ocurrió más frecuentemente con dosis mayores. El mareo y la somnolencia fueron las reacciones adversas que más frecuentemente causaron el retiro (4% cada una) de los estudios controlados. En los pacientes tratados con pregabalina que reportaron estas reacciones adversas en los estudios a controlados y a corto plazo, el mareo persistió hasta la última dosis en el 30% y la somnolencia persistió hasta la última dosis en el 42% de los pacientes (ver Interacciones medicamentosas [7]).

5.7 Ganancia de peso

El tratamiento con la pregabalina puede causar ganancia de peso. En los estudios controlados de pregabalina de hasta 14 semanas, se observó una ganancia de 7% o más sobre el peso inicial en el 9% de los pacientes tratados con la pregabalina y en el 2% de los pacientes tratados con el placebo. Pocos pacientes tratados con la pregabalina (0.3%) se retiraron de los estudios controlados debido a ganancia de peso. La ganancia de peso asociada a la pregabalina se relacionó con la dosis y la duración de la exposición, pero no pareció estar asociada con el IMC inicial, el género o la edad. La ganancia de peso no se limitó a los pacientes con edema (ver Advertencias y precauciones [5.5]).

Aunque la ganancia de peso no se asoció con cambios clínicamente importantes de la presión arterial en los estudios controlados y a corto plazo, no se conocen los efectos cardiovasculares a largo plazo de la ganancia de peso asociada a la pregabalina.

Entre los pacientes diabéticos, los pacientes tratados con la pregabalina ganaron en promedio 1.6 Kg (intervalo: -16 a 16 Kg) en comparación con un promedio de 0.3 Kg (intervalo: -10 a 9 Kg) de ganancia de peso en los pacientes con el placebo. En una cohorte de 333 pacientes diabéticos que

Número de la versión: 1.0
Fecha de la versión: 13-Feb-2013

Página 9 de 56
Pregabalina
Winthrop Cali

recibieron pregabalina durante al menos 2 años, la ganancia de peso promedio fue de 5.2 Kg.

Aunque los efectos de la ganancia de peso asociada a la pregabalina sobre el control de la glucemia no se han evaluado sistemáticamente, en los estudios clínicos abiertos, controlados y a largo plazo con pacientes diabéticos, el tratamiento con la pregabalina no parece estar asociado con la pérdida del control glucémico (medido mediante HbA_{1c}).

5.8 Descontinuación abrupta o rápida

Después de la descontinuación abrupta o rápida de la pregabalina, algunos pacientes reportaron síntomas incluyendo insomnio, náusea, dolor de cabeza, ansiedad, hiperhidrosis y diarrea. Disminuya la dosis de la pregabalina gradualmente durante un mínimo de 1 semana en lugar de descontinuar el fármaco abruptamente.

5.9 Potencial tumorigénico

En los estudios preclínicos *in vivo* estándares de carcinogenicidad de toda la vida de la pregabalina, se identificó una incidencia inesperadamente elevada de hemangiosarcoma en dos cepas diferentes de ratones (ver Toxicología no clínica [13.1]). No se conoce la importancia clínica de este hallazgo. La experiencia clínica durante el desarrollo previo a la comercialización de la pregabalina no proporciona ningún medio directo para evaluar su potencial de inducir tumores en humanos.

En los estudios clínicos en varias poblaciones de pacientes, que constituyó 6396 paciente-años de exposición en pacientes >12 años de edad, se reportaron tumores nuevos o empeoramiento de los tumores previos se reportaron en el 57 pacientes. Sin el conocimiento de la incidencia y la recurrencia de base en poblaciones similares no tratadas con la pregabalina, es imposible saber si el tratamiento afecta o no la incidencia observada en estas cohortes.

5.10 Efectos oftalmológicos

En los estudios controlados, una mayor proporción de pacientes tratados con la pregabalina reportaron visión borrosa (7%) que los pacientes tratados con el placebo (2%), que se resolvió en la mayoría de los casos al continuar con la dosificación. Menos del 1% de los pacientes descontinuaron el tratamiento con la pregabalina debido a eventos relacionados con la visión (principalmente visión borrosa).

Número de la versión: 1.0
Fecha de la versión: 13-Feb-2013

Página 10 de 56
Pregabalina
Winthrop Cali

Se realizaron pruebas oftalmológicas planeadas prospectivamente, incluyendo prueba de agudeza visual, prueba formal de campos visuales y fundoscopia dilatada, en más de 3600 pacientes. En estos pacientes, la agudeza visual se redujo en el 7% de los pacientes tratados con la pregabalina y en el 5% de los pacientes tratados con el placebo. Los cambios del campo visual se detectaron en el 13% de los pacientes tratados con la pregabalina y en el 12% de los pacientes tratados con el placebo. Se observaron cambios del fondo del ojo en el 2% de los pacientes tratados con la pregabalina y en el 2% de los pacientes tratados con el placebo.

Aunque no se conoce la importancia clínica de los hallazgos oftalmológicos, instruya a los pacientes a que informen a sus médicos si se presentan cambios de la visión. Si las alteraciones visuales persisten, la evaluación adicional. Considere una evaluación más frecuente en los pacientes que rutinariamente se vigilan por enfermedades oculares (ver Información para asesorar al paciente [17.8]).

5.11 Elevaciones de la creatina cinasa

El tratamiento con la pregabalina se asoció con elevaciones de la creatina cinasa. Los cambios medios de la creatina cinasa desde el inicio hasta el valor máximo fue de 60 U/L en los pacientes tratados con la pregabalina y de 28 U/L en los pacientes tratados con el placebo. En todos los estudios controlados con múltiples poblaciones de pacientes, el 1.5% de los pacientes con la pregabalina y el 0.7% de los pacientes con el placebo tuvieron valores de creatinina cinasa de al menos 3 veces el límite normal superior. Tres sujetos tratados con la pregabalina tuvieron eventos reportados como rhabdomiolisis en los estudios clínicos previos a la comercialización. No se entiende completamente la relación entre estos eventos de miopatía y la pregabalina, debido a que los casos tenían factores documentados que pudieron haber causado o contribuido en estos eventos. Instruya a los pacientes a reportar inmediatamente dolor, hipersensibilidad o debilidad muscular inexplicables, particularmente si estos síntomas musculares se acompañan de malestar o fiebre. Descontinúe el tratamiento con la pregabalina, si se diagnostica o se sospecha de miopatía o si se presentan concentraciones notablemente elevadas de creatina cinasa.

5.12 Cuenta disminuida de plaquetas

El tratamiento con la pregabalina se asoció con una disminución de la cuenta plaquetaria. Los sujetos tratados con la pregabalina presentaron una disminución máxima media de la cuenta plaquetaria de $20 \times 10^3/\mu\text{L}$ en

comparación con $11 \times 10^3/\mu\text{L}$ en los pacientes con el placebo. En la base general de estudios controlados, el 2% de los pacientes con el placebo y el 3% de los pacientes con la pregabalina presentaron disminuciones potencialmente significativas clínicamente de las plaquetas, definidas como un valor menor del 20% del inicial y $<150 \times 10^3/\mu\text{L}$. Un solo paciente tratado con la pregabalina desarrolló trombocitopenia y una cuenta plaquetaria menor de $20 \times 10^3/\mu\text{L}$. En los estudios aleatorizados controlados, la pregabalina no se asoció con un incremento de las reacciones adversas relacionadas con sangrado.

5.13 Prolongación del intervalo PR

El tratamiento con la pregabalina se asoció con prolongación del intervalo PR. En el análisis de los datos del ECG de los estudios clínicos, el incremento medio del intervalo PR fue de 3-6 mseg con dosis de pregabalina ≥ 300 mg/día. Esta diferencia media del cambio no se asoció con un incremento del riesgo de aumento de PR $\geq 25\%$ desde la evaluación inicial, con un incremento del porcentaje de sujetos con PR >200 mseg durante el tratamiento ni con un incremento del riesgo de reacciones adversas de bloquea AV de segundo o tercer grado.

El análisis por subgrupos no identificó ningún riesgo elevado de prolongación de PR en los pacientes con prolongación de PR desde el inicio ni en los pacientes que toman otros medicamentos que prolongan el PR. Sin embargo, estos análisis no pueden ser considerados como definitivos, debido al número limitado de pacientes en estas categorías.

6.0 REACCIONES ADVERSAS

6.1 Experiencia en estudios clínicos

Debido a que los estudios clínicos se realizan en condiciones ampliamente variables, las frecuencias de las reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las frecuencias de los estudios clínicos de otro fármaco y pudieran no reflejar las frecuencias observadas en la práctica.

En todos los estudios controlados y no controlados con diferentes poblaciones de pacientes durante el desarrollo previo a la comercialización de la pregabalina, más de 10000 pacientes han recibido la pregabalina. Aproximadamente, se trataron a 5000 pacientes por 6 meses o más, se trataron a más de 3100 pacientes por 1 año o más y se trataron a más de 1400 pacientes por al menos 2 años.

Número de la versión: 1.0
Fecha de la versión: 13-Feb-2013

Página 12 de 56
Pregabalina
Winthrop Cali

Reacciones adversas que más comúnmente causaron la discontinuación en todos los estudios clínicos controlados.

En los estudios controlados previos a la comercialización de todas las poblaciones combinadas, 14% de los pacientes tratados con la pregabalina y el 7% de los pacientes tratados con el placebo discontinuaron prematuramente debido a reacciones adversas. En el grupo de tratamiento de la pregabalina, las reacciones adversas que con mayor frecuencia causaron la discontinuación fueron el mareo (4%) y la somnolencia (4%). En el grupo del placebo, el 1% de los pacientes se retiró debido a mareo y el <1% se retiró debido a somnolencia. Otras reacciones adversas que causaron la discontinuación de los estudios controlados más frecuentemente en el grupo de la pregabalina en comparación con el grupo del placebo fueron ataxia, confusión, astenia, pensamiento anormal, visión borrosa, incoordinación y edema periférico (1% cada uno).

Reacciones adversas más comunes en todos los estudios controlados previos a la comercialización

En los estudios controlados previos a la comercialización de todas las poblaciones de pacientes combinadas, se reportó mareo, somnolencia, boca seca, edema, visión borrosa, ganancia de peso y "pensamiento anormal" (principalmente dificultad con la concentración/atención) más comúnmente en los sujetos tratados con la pregabalina que en los tratados con el placebo ($\geq 5\%$ y al doble de la frecuencia de la observada con el placebo).

Estudios controlados de dolor neuropático asociado a neuropatía periférica diabética

Reacciones adversas que causaron la discontinuación

En los estudios clínicos en pacientes con dolor neuropático asociado con neuropatía periférica diabética, el 9% de los pacientes tratados con la pregabalina y el 4% de los pacientes tratados con el placebo discontinuaron prematuramente debido a reacciones adversas. En el grupo de tratamiento de la pregabalina, las razones más frecuentes de discontinuación de los estudios debido a reacciones adversas fueron mareo (3%) y somnolencia (2%). En comparación, <1% de los pacientes tratados con el placebo se discontinuaron debido a mareo y somnolencia. Otras razones de la discontinuación de los estudios y que ocurrieron con una mayor frecuencia en el grupo de la pregabalina que en el grupo del placebo, fueron astenia, confusión y edema

periférico. Cada uno de estos eventos causó la discontinuación en aproximadamente el 1% de los pacientes.

Reacciones adversas más comunes

La tabla 3 enlista todas las reacciones adversas, independientemente de la causalidad, que ocurrieron en $\geq 1\%$ de los pacientes con dolor neuropático asociado a neuropatía diabética en el grupo combinado de pregabalina cuya incidencia fue mayor en este grupo combinado de pregabalina que en el grupo placebo. La mayoría de los pacientes tratados con la pregabalina en los estudios clínicos tuvieron reacciones adversas con una intensidad máxima de "leve" o "moderada".

Tabla 3. Incidencia de las reacciones adversas de aparición con el tratamiento en los estudios controlados de dolor neuropático asociado con neuropatía periférica diabética (eventos en al menos el 1% de todos los pacientes tratados con la pregabalina y al menos numéricamente más en todos los grupos con la pregabalina que con el placebo)

| Sistema corporal Término preferido | 75 mg/día (n=77) % | 150 mg/día (n=212) % | 300 mg/día (n=321) % | 600 mg/día (n=369) % | Todos con PGB* (n=979) % | Placebo (n=459) % |
|---|--------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-----------------------------------|-------------------------|
| Cuerpo como un todo | | | | | | |
| Astenia | 4 | 2 | 4 | 7 | 5 | 2 |
| Lesión accidental | 5 | 2 | 2 | 6 | 4 | 3 |
| Dolor de espalda | 0 | 2 | 1 | 2 | 2 | 0 |
| Dolor torácico | 4 | 1 | 1 | 2 | 2 | 1 |
| Edema facial | 0 | 1 | 1 | 2 | 1 | 0 |
| Aparato digestivo | | | | | | |
| Boca seca | 3 | 2 | 5 | 7 | 5 | 1 |
| Estreñimiento | 0 | 2 | 4 | 6 | 4 | 2 |
| Flatulencia | 3 | 0 | 2 | 3 | 2 | 1 |
| Trastornos metabólicos y Nutricionales | | | | | | |
| Edema periférico | 4 | 6 | 9 | 12 | 9 | 2 |
| Ganancia de peso | 0 | 4 | 4 | 6 | 4 | 0 |
| Edema | 0 | 2 | 4 | 2 | 2 | 0 |
| Hipoglucemia | 1 | 3 | 2 | 1 | 2 | 1 |
| Sistema nervioso | | | | | | |
| Mareo | 8 | 9 | 23 | 29 | 21 | 5 |
| Somnolencia | 4 | 6 | 13 | 16 | 12 | 3 |
| Neuropatía | 9 | 2 | 2 | 5 | 4 | 3 |
| Ataxia | 6 | 1 | 2 | 4 | 3 | 1 |
| Vértigo | 1 | 2 | 2 | 4 | 3 | 1 |

Número de la versión: 1.0
Fecha de la versión: 13-Feb-2013

Página 14 de 56
Pregabalina
Winthrop Cali

| | | | | | | |
|-----------------------------|---|---|---|---|---|---|
| Confusión | 0 | 1 | 2 | 3 | 2 | 1 |
| Euforia | 0 | 0 | 3 | 2 | 2 | 0 |
| Incoordinación | 1 | 0 | 2 | 2 | 2 | 0 |
| Pensamiento anormal† | 1 | 0 | 1 | 3 | 2 | 0 |
| Temblor | 1 | 1 | 1 | 2 | 1 | 0 |
| Marcha anormal | 1 | 0 | 1 | 3 | 1 | 0 |
| Amnesia | 3 | 1 | 0 | 2 | 1 | 0 |
| Nerviosismo | 0 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 |
| Aparato respiratorio | | | | | | |
| Disnea | 3 | 0 | 2 | 2 | 2 | 1 |
| Sentidos especiales | | | | | | |
| Visión borrosa‡ | 3 | 1 | 3 | 6 | 4 | 2 |
| Visión anormal | 1 | 0 | 1 | 1 | 1 | 0 |

* PGB: pregabalina

† El pensamiento anormal consiste principalmente en eventos relacionados con dificultad para la concentración/atención.

‡ Término del investigador; el término a nivel de resumen es ambliopía.

Estudios controlados de neuralgia postherpética

Reacciones adversas que causaron la discontinuación

En los estudios clínicos en pacientes con neuralgia postherpética, 14% de los pacientes tratados con la pregabalina y 7% de los pacientes tratados con el placebo discontinuaron prematuramente debido a reacciones adversas. En el grupo de tratamiento de la pregabalina, las razones más comunes de la discontinuación debido a reacciones adversas fueron mareo (4%) y somnolencia (3%). En comparación, menos del 1% de los pacientes con el placebo discontinuaron debido a mareo y a somnolencia. Otras razones de la discontinuación de estos estudios fueron confusión (2%), así como edema periférico, astenia, ataxia y marcha anormal (1% cada uno).

Reacciones adversas más comunes

La tabla 4 enlista todas las reacciones adversas, independientemente de la causalidad, que ocurrieron en $\geq 1\%$ de los pacientes con dolor neuropático asociado con neuralgia postherpética en el grupo combinado de pregabalina cuya incidencia fue mayor en este grupo combinado que en el grupo placebo. Además, se incluyeron eventos, aun si la incidencia en el grupo de todos los pacientes con pregabalina no fuera mayor que en el grupo del placebo, si la incidencia del evento en el grupo de 600 mg/día fuera mayor del doble de la del grupo del placebo. La mayoría de los pacientes tratados con la pregabalina en

Número de la versión: 1.0

Fecha de la versión: 13-Feb-2013

Página 15 de 56

Pregabalina

Winthrop Cali

los estudios clínicos tuvieron reacciones adversas con una intensidad máxima de "leve" o "moderada". En general, el 12.4% de todos los pacientes tratados con la pregabalina y el 9.0% de todos los pacientes tratados con el placebo tuvieron al menos un evento severo, mientras que el 8% de los pacientes tratados con la pregabalina y el 4.3% de los pacientes tratados con el placebo tuvieron al menos un evento adverso severo relacionado con el tratamiento.

Tabla 4. Incidencia de reacciones adversas de aparición con el tratamiento en estudios controlados de dolor neuropático asociado con neuralgia postherpética (eventos en al menos el 1% de todos los pacientes tratados con la pregabalina y con numéricamente más en todos los pacientes tratados con pregabalina que en el grupo del placebo)

| Sistema corporal Término preferido | 75 mg/día (n=84) % | 150 mg/día (n=302) % | 300 mg/día (n=312) % | 600 mg/día (n=154) % | Todos con PGB* (n=852) % | Placebo (n=398) % |
|---|--------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-----------------------------------|-------------------------|
| Cuerpo como un todo | | | | | | |
| Infección | 14 | 8 | 6 | 3 | 7 | 4 |
| Dolor de cabeza | 5 | 9 | 5 | 8 | 7 | 5 |
| Dolor | 5 | 4 | 5 | 5 | 5 | 4 |
| Lesión accidental | 4 | 3 | 3 | 5 | 3 | 2 |
| Síndrome gripal | 1 | 2 | 2 | 1 | 2 | 1 |
| Edema facial | 0 | 2 | 1 | 3 | 2 | 1 |
| Aparato digestivo | | | | | | |
| Boca seca | 7 | 7 | 6 | 15 | 8 | 3 |
| Estreñimiento | 4 | 5 | 5 | 5 | 5 | 2 |
| Flatulencia | 2 | 1 | 2 | 3 | 2 | 1 |
| Vómito | 1 | 1 | 3 | 3 | 2 | 1 |
| Trastornos metabólicos y Nutricionales | | | | | | |
| Edema periférico | 0 | 8 | 16 | 16 | 12 | 4 |
| Ganancia de peso | 1 | 2 | 5 | 7 | 4 | 0 |
| Edema | 0 | 1 | 2 | 6 | 2 | 1 |
| Sistema músculo esquelético | | | | | | |
| Miastenia | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 |
| Sistema nervioso | | | | | | |
| Mareo | 11 | 18 | 31 | 37 | 26 | 9 |
| Somnolencia | 8 | 12 | 18 | 25 | 16 | 5 |
| Ataxia | 1 | 2 | 5 | 9 | 5 | 1 |
| Marcha anormal | 0 | 2 | 4 | 8 | 4 | 1 |
| Confusión | 1 | 2 | 3 | 7 | 3 | 0 |
| Pensamiento | 0 | 2 | 1 | 6 | 2 | 2 |

| | | | | | | |
|-----------------------------|---|---|---|---|---|---|
| anormal† | | | | | | |
| Incoordinación | 2 | 2 | 1 | 3 | 2 | 0 |
| Amnesia | 0 | 1 | 1 | 4 | 2 | 0 |
| Trastorno del habla | 0 | 0 | 1 | 3 | 1 | 0 |
| Aparato respiratorio | | | | | | |
| Bronquitis | 0 | 1 | 1 | 3 | 1 | 1 |
| Sentidos especiales | | | | | | |
| Visión borrosa ‡ | 1 | 5 | 5 | 9 | 5 | 3 |
| Diplopía | 0 | 2 | 2 | 4 | 2 | 0 |
| Visión anormal | 0 | 1 | 2 | 5 | 2 | 0 |
| Trastorno del ojo | 0 | 1 | 1 | 2 | 1 | 0 |
| Aparato urogenital | | | | | | |
| Incontinencia urinaria | 0 | 1 | 1 | 2 | 1 | 0 |

* PGB: pregabalina

† El pensamiento anormal consiste principalmente en eventos relacionados con dificultar para la concentración/atención y también incluye los eventos relacionados a problemas de la cognición y del lenguaje y pensamiento lento.

‡ Término del investigador; el término a nivel de resumen es ambliopía.

Estudios controlados de tratamiento adyuvante añadido en pacientes adultos con convulsiones de inicio parcial

Reacciones adversas que causaron la discontinuación

Aproximadamente, el 15% de los pacientes que recibieron la pregabalina y el 6% de los pacientes que recibieron el placebo en los estudios de epilepsia discontinuaron prematuramente debido a reacciones adversas. En el grupo de tratamiento con la pregabalina, las reacciones adversas que más frecuentemente causaron la discontinuación fueron mareo (6%), ataxia (4%) y somnolencia (3%). En comparación, <1% de los pacientes en el grupo placebo se retiró debido a cada uno de estos eventos. Otras reacciones adversas que causaron la discontinuación en al menos el 1% de los pacientes en el grupo de la pregabalina y al menos el doble de frecuentes en comparación con el grupo del placebo fueron astenia, diplopía, visión borrosa, pensamiento anormal, náusea, temblor, vértigo, dolor de cabeza y confusión (que causaron el retiro en el 2% o menos de los pacientes).

Reacciones adversas más comunes

La tabla 5 enlista las reacciones adversas relacionadas con todas las dosis que ocurrieron en al menos el 2% de todos los pacientes tratados con la pregabalina. La relación con la dosis se definió como la incidencia del evento adverso en el grupo de 600 mg/día fue al menos 2% mayor que la frecuencia en los grupos placebo y de 150 mg/día. En estos estudios, 758 pacientes recibieron pregabalina y 294 pacientes recibieron el placebo por hasta 12 semanas. Debido a que los pacientes también se trataron con 1 a 3 medicamentos antiepilépticos diferentes, no fue posible determinar si las siguientes reacciones adversas puedan ser atribuidas a la pregabalina sola o a la combinación de pregabalina y otros medicamentos antiepilépticos. La mayoría de los pacientes tratados con pregabalina en los estudios clínicos tuvieron reacciones adversas de intensidad "leve" o "moderada".

Tabla 5. Incidencia de reacciones adversas de aparición con el tratamiento en estudios controlados en tratamiento adyuvante en pacientes adultos con convulsiones de inicio parcial (los eventos en al menos el 2% de todos los pacientes tratados con la pregabalina y reacciones adversas en el grupo de 600 mg/día fue $\geq 2\%$ la frecuencia de los grupos de placebo y de 150 mg/día)

| Sistema corporal Término preferido | 150 mg/día (n=185) % | 300 mg/día (n=90) % | 600 mg/día (n=395) % | Todos con PGB* (n=670)† % | Placebo (n=294) % |
|---|-------------------------------|------------------------------|-------------------------------|------------------------------------|-------------------------|
| Cuerpo como un todo | | | | | |
| Lesión accidental | 7 | 11 | 10 | 9 | 5 |
| Dolor | 3 | 2 | 5 | 4 | 3 |
| Aparato digestivo | | | | | |
| Aumento del apetito | 2 | 3 | 6 | 5 | 1 |
| Boca seca | 1 | 2 | 6 | 4 | 1 |
| Estreñimiento | 1 | 1 | 7 | 4 | 2 |
| Trastornos metabólicos y nutricionales | | | | | |
| Ganancia de peso | 5 | 7 | 16 | 12 | 1 |
| Edema periférico | 3 | 3 | 6 | 5 | 2 |
| Sistema nervioso | | | | | |
| Mareo | 18 | 31 | 38 | 32 | 11 |
| Somnolencia | 11 | 18 | 28 | 22 | 11 |
| Ataxia | 6 | 10 | 20 | 15 | 4 |
| Temblor | 3 | 7 | 11 | 8 | 4 |
| Pensamiento anormal† | 4 | 8 | 9 | 8 | 2 |
| Amnesia | 3 | 2 | 6 | 5 | 2 |

| | | | | | |
|----------------------------|---|---|----|----|---|
| Trastorno del habla | 1 | 2 | 7 | 5 | 1 |
| Incoordinación | 1 | 3 | 6 | 4 | 1 |
| Marcha anormal | 1 | 3 | 5 | 4 | 0 |
| Fasciculaciones | 0 | 4 | 5 | 4 | 1 |
| Confusión | 1 | 2 | 5 | 4 | 2 |
| Mioclono | 1 | 0 | 4 | 2 | 0 |
| Sentidos especiales | | | | | |
| Visión borrosa§ | 5 | 8 | 12 | 10 | 4 |
| Diplopía | 5 | 7 | 12 | 9 | 4 |
| Visión anormal | 3 | 1 | 5 | 4 | 1 |

* PGB: pregabalina

† Se excluyeron a las personas que recibieron la dosis de 50 mg en uno de los estudios.

‡ El pensamiento anormal consiste principalmente en eventos relacionados con dificultar para la concentración/atención y también incluye los eventos relacionados a problemas de la cognición y del lenguaje y pensamiento lento.

§ Término del investigador; el término a nivel de resumen es ambliopía.

Estudios controlados con fibromialgia

Reacciones adversas que causaron la discontinuación

En los estudios clínicos de pacientes con fibromialgia, 19% de los pacientes tratados con pregabalina (150-600 mg/día) y el 10% de los pacientes tratados con placebo discontinuaron prematuramente debido a reacciones adversas. En el grupo de tratamiento con la pregabalina, las razones más comunes de discontinuación debido a reacciones adversas fueron mareo (6%) y somnolencia (3%). En comparación, <1% de los pacientes tratados con el placebo se retiraron debido a mareo y somnolencia. Otras razones de la discontinuación de estos estudios que ocurrieron con mayor frecuencia en el grupo de tratamiento con la pregabalina que en el grupo de tratamiento con el placebo fueron fatiga, dolor de cabeza, trastorno del equilibrio y aumento del peso. Cada una de estas reacciones adversas causaron la discontinuación en aproximadamente el 1% de los pacientes.

Reacciones adversas más comunes

La tabla 6 enlista todas las reacciones adversas, independientemente de la causalidad, que ocurrieron en $\geq 2\%$ de los pacientes con fibromialgia en el grupo de tratamiento de todas las dosis de pregabalina, cuya incidencia fue mayor que en el grupo de tratamiento con el placebo. La mayoría de los pacientes tratados con la pregabalina en los estudio clínicos presentaron una intensidad máxima de "leve" o "moderada".

Tabla 6. Incidencia de las reacciones adversas de aparición con el tratamiento en los estudios controlados de fibromialgia (eventos) en al menos el 2% de todos los pacientes tratados con la pregabalina y que ocurrieron más frecuentemente en todos los grupos de pregabalina que en el grupo de tratamiento con el placebo

| Sistema corporal Término preferido | 150 mg/día (n=132) % | 300 mg/día (n=502) % | 450 mg/día (505) % | 600 mg/día (n=378) % | Todos con PGB* (n=1517)† % | Placebo (n=505) % |
|---|-------------------------------|-------------------------------|-----------------------------|-------------------------------|-------------------------------------|-------------------------|
| Trastornos del oído y del laberinto | | | | | | |
| Vértigo | 2 | 2 | 2 | 1 | 2 | 0 |
| Trastornos del ojo | | | | | | |
| Visión borrosa | 8 | 7 | 7 | 12 | 8 | 1 |
| Trastornos gastrointestinales | 2 | | | | | |
| Boca seca | 7 | 6 | 9 | 9 | 8 | 2 |
| Estreñimiento | 4 | 4 | 7 | 10 | 7 | 2 |
| Vómito | 3 | 3 | 3 | 2 | 3 | 2 |
| Flatulencia | 1 | 1 | 2 | 2 | 2 | 1 |
| Distensión abdominal | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 |
| Trastornos generales y condiciones del sitio de administración | | | | | | |
| Fatiga | 5 | 7 | 6 | 8 | 7 | 4 |
| Edema periférico | 5 | 5 | 6 | 9 | 6 | 2 |
| Dolor torácico | 2 | 1 | 1 | 2 | 2 | 1 |
| Sensación anormal | 1 | 3 | 2 | 2 | 2 | 0 |
| Edema | 1 | 2 | 1 | 2 | 2 | 1 |
| Sensación de embriaguez | 1 | 2 | 1 | 2 | 2 | 0 |
| Infecciones e infestaciones | | | | | | |
| Sinusitis | 4 | 5 | 7 | 5 | 5 | 4 |
| Investigaciones | | | | | | |
| Aumento de peso | 8 | 10 | 10 | 14 | 11 | 2 |
| Trastornos del metabolismo y de la Nutrición | | | | | | |
| Aumento del apetito | 4 | 3 | 5 | 7 | 5 | 1 |
| Retención de líquidos | 2 | 3 | 3 | 2 | 2 | 1 |
| Trastornos músculo esquelético y del tejido conectivo | | | | | | |
| Artralgia | 4 | 3 | 3 | 6 | 4 | 2 |
| Espasmos musculares | 2 | 4 | 4 | 4 | 4 | 2 |

| | | | | | | |
|--|----|----|----|----|----|----|
| Dolor de espalda | 2 | 3 | 4 | 3 | 3 | 3 |
| Trastornos del sistema nervioso | | | | | | |
| Mareo | 23 | 31 | 43 | 45 | 38 | 9 |
| Somnolencia | 13 | 18 | 22 | 22 | 20 | 4 |
| Dolor de cabeza | 11 | 12 | 14 | 10 | 12 | 12 |
| Alteración de la atención | 4 | 4 | 6 | 6 | 5 | 1 |
| Trastorno del equilibrio | 2 | 3 | 6 | 9 | 5 | 0 |
| Deterioro de la memoria | 1 | 3 | 4 | 4 | 3 | 0 |
| Coordinación anormal | 2 | 1 | 2 | 2 | 2 | 1 |
| Hipoestesia | 2 | 2 | 3 | 2 | 2 | 1 |
| Letargo | 2 | 2 | 1 | 2 | 2 | 0 |
| Temblor | 2 | 1 | 3 | 2 | 2 | 0 |
| Trastornos psiquiátricos | | | | | | |
| Ánimo eufórico | 2 | 5 | 6 | 7 | 6 | 1 |
| Estado de confusión | 0 | 2 | 3 | 4 | 3 | 0 |
| Ansiedad | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 |
| Desorientación | 1 | 0 | 2 | 1 | 2 | 0 |
| Depresión | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales | | | | | | |
| Dolor faríngeo-laríngeo | 2 | 1 | 3 | 3 | 2 | 2 |

* PFG: pregabalina

Otras reacciones adversas observadas durante los estudios clínicos con la pregabalina

A continuación, se presenta una lista de reacciones adversas de aparición con el tratamiento reportadas por los pacientes en tratamiento con la pregabalina durante todos los estudios clínicos. La lista no incluye aquellos eventos que ya están enlistados en las tablas anteriores o en alguna otra parte de esta información para prescribir, los eventos cuya relación causal con el fármaco fue remota, aquellos que fueron tan generales como para ser informativos y los eventos reportados solamente una vez y que no tuvieron una probabilidad substancial de amenazar la vida del paciente de forma aguda.

Los eventos se categorizan por sistema corporal y se enlistan en orden decreciente de frecuencia, de acuerdo a las siguientes definiciones: reacciones adversas frecuentes son aquellas que ocurren en una o más ocasiones en al menos 1/100 de los pacientes; reacciones adversas infrecuentes son las que

Número de la versión: 1.0
Fecha de la versión: 13-Feb-2013

Página 21 de 56
Pregabalina
Winthrop Cali

ocurren en 1/100 a 1/1000 pacientes; reacciones adversas raras son las que ocurren en menos de 1/1000 pacientes. Los eventos de importancia clínica mayor se describen en la sección de Advertencias y precauciones (5).

Cuerpo como un todo. Frecuentes: dolor abdominal, reacción alérgica, fiebre. Infrecuentes: absceso, celulitis, escalofríos, malestar, rigidez de cuello, sobredosis, dolor pélvico, reacción de fotosensibilidad. Raras: reacción anafilactoide, ascitis, granuloma, efecto de resaca, lesión intencional, fibrosis retroperitoneal, choque.

Sistema cardiovascular. Infrecuentes: tromboflebitis profunda, insuficiencia cardíaca, hipotensión, hipotensión postural, trastorno vascular retiniano, síncope. Raras: depresión del segmento ST, fibrilación ventricular.

Aparato digestivo. Frecuentes: gastroenteritis, aumento del apetito. Infrecuentes: colecistitis, colelitiasis, colitis, disfagia, esofagitis, gastritis, hemorragia gastrointestinal, melena, ulceración de la boca, pancreatitis, hemorragia rectal, edema de lengua. Raras: estomatitis aftosa, úlcera esofágica, absceso periodontal.

Sistema hematológico y linfático. Frecuente: equimosis. Infrecuentes: anemia, eosinofilia, anemia hipocrómica, leucocitosis, leucopenia, linfadenopatía, trombocitopenia. Raras: mielofibrosis, policitemia, protrombina disminuida, púrpura, trombocitemia.

Trastornos metabólicos y de la nutrición. Raras: tolerancia a la glucosa disminuida, cristaluria de uratos.

Sistema músculo esquelético. Frecuentes: artralgia, calambres en pierna, mialgia, miastenia. Infrecuentes: artrosis. Raras: condrodistrofia, espasmos generalizados.

Sistema nervioso. Frecuentes: ansiedad, despersonalización, hipertonía, hipestesia, libido disminuido, nistagmo, parestesia, sedación, estupor, fasciculaciones. Infrecuentes: sueños anormales, agitación, apatía, afasia, parestesia perioral, disartria, alucinaciones, hostilidad, hiperalgesia, hiperestesia, hipercinesia, hipocinesia, hipotonía, libido aumentada, mioclonos, neuralgia. Raras: adicción, síndrome cerebelar, rigidez en rueda dentada, coma, delirio, disautonomía, discinesia, distonía, encefalopatía, síndrome extrapiramidal, síndrome de Guillain-Barré, hiperalgesia, hipertensión intracraneal, reacción maniaca, reacción paranoide, neuritis periférica, trastorno de personalidad, depresión psicótica, reacción esquizofrénica, trastorno del sueño, tortícolis, trismo.

Número de la versión: 1.0
Fecha de la versión: 13-Feb-2013

Página 22 de 56
Pregabalina
Winthrop Cali

Aparato respiratorio. Raras: apnea, atelectasia, bronquiolitis, hipo, laringismo, edema pulmonar, fibrosis pulmonar, bostezo.

Piel y anexos. Frecuente: prurito. Infrecuentes: alopecia, piel seca, eccema, hirsutismo, úlcera de piel, urticaria, erupción cutánea vesiculobulosa. Raras: angioedema, dermatitis exfoliativa, dermatitis liquenoide, melanosis, trastorno ungueal, erupción cutánea petequeal, erupción cutánea pustulosa, atrofia cutánea, necrosis cutánea, nódulo cutáneo, síndrome de Stevens-Johnson, nódulo subcutáneo.

Sentidos especiales. Frecuentes: conjuntivitis, diplopia, otitis media, tinnitus. Infrecuentes: anomalía de la acomodación, blefaritis, ojos secos, hemorragia ocular, hiperacusia, fotofobia, edema de la retina, pérdida del gusto, perversión del gusto. Raras: anisocoria, ceguera, úlcera corneal, exoftalmos, parálisis extraocular, iritis, queratitis, queratoconjuntivitis, miosis, midriasis, ceguera nocturna, oftalmoplegia, atrofia óptica, papiledema, parosmia, ptosis, uveítis.

Aparato urogenital. Frecuentes: anorgasmia, impotencia, aumento de la frecuencia urinaria. Infrecuentes: eyaculación anormal, albuminuria, amenorrea, dismenorrea, disuria, hematuria, cálculos renales, leucorrea, menorragia, nefritis, oliguria, retención urinaria, anomalía urinaria. Raras: insuficiencia renal aguda, balanitis, neoplasia vesical, cervicitis, dispareunia, epididimitis, lactancia femenina, glomerulitis, trastorno de los ovarios, pielonefritis.

Comparación de género y raza

El perfil general de eventos adversos de la pregabalina fue similar entre los hombres y las mujeres. No hubo datos suficientes que apoyaran alguna declaración sobre la distribución de los reportes de las experiencias adversas por raza.

6.2 Experiencia de postcomercialización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso posterior a la aprobación de comercialización de la pregabalina. Debido a que estas reacciones se reportan voluntariamente en una población de tamaño incierto, no siempre es posible calcular con certeza su frecuencia ni establecer alguna relación causal con la exposición al fármaco.

Trastornos del sistema nervioso. Dolor de cabeza.

Número de la versión: 1.0
Fecha de la versión: 13-Feb-2013

Página 23 de 56
Pregabalina
Winthrop Cali

Trastornos gastrointestinales. Náusea, diarrea.

Trastornos del aparato reproductor y de las mamas. Ginecomastia, agrandamiento de las mamas.

Además, existen reportes de postcomercialización relacionados a una reducción de la función del tubo digestivo (por ejemplo, obstrucción intestinal, íleo paralítico, estreñimiento) cuando la pregabalina se coadministró con medicamentos que tienen el potencial de producir estreñimiento como los analgésicos opioides. También existen otros reportes de postcomercialización de insuficiencia respiratoria y de coma en los pacientes que toman pregabalina y otros medicamentos depresores del SNC.

7.0 INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Debido a que la pregabalina se excreta predominantemente sin cambios por la orina, a que sufre un metabolismo despreciable en los humanos (<2% de la dosis recuperada en la orina como metabolitos) y a que no se une a las proteínas plasmáticas, es improbable que su farmacocinética sea afectada por otros agentes mediante interacciones metabólicas o por desplazamiento de su unión a las proteínas. Los estudios *in vitro* e *in vivo* mostraron que es improbable que la pregabalina se involucre en interacciones farmacocinéticas significativas. Específicamente, no hay interacciones farmacocinéticas entre la pregabalina y los siguientes fármacos antiepilépticos: carbamazepina, ácido valproico, lamotrigina, fenitoína, fenobarbital y topiramato. Tampoco se espera que ocurran interacciones farmacocinéticas importantes entre la pregabalina y los fármacos antiepilépticos comúnmente usados (ver Farmacología clínica [12]).

Farmacodinamia

Se coadministraron dosis orales múltiples de pregabalina con oxicodona, lorazepam y etanol. Aunque no se observaron interacciones farmacocinéticas, se observaron efectos aditivos sobre el funcionamiento cognitivo y motor grueso cuando la pregabalina se coadministró con estos fármacos. No se observaron efectos clínicamente importantes sobre la respiración.

8.0 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Categoría del embarazo C. Se observaron aumentos de las incidencias de anomalías estructurales fetales y otras manifestaciones de toxicidad del

Número de la versión: 1.0

Fecha de la versión: 13-Feb-2013

Página 24 de 56

Pregabalina
Winthrop Cali

desarrollo, incluyendo letalidad, retraso del crecimiento y deterioro de la función del sistema nervioso y del aparato reproductivo, en los productos de las ratas y de los conejos que recibieron pregabalina durante el embarazo a dosis que produjeron exposiciones (ABC) plasmáticas de pregabalina ≥ 5 veces la exposición humana a la dosis máxima recomendada (DMR) de 600 mg/Kg.

Cuando se administró oralmente pregabalina (500, 1250 o 2500 mg/Kg) a ratas preñadas durante el periodo de organogénesis, las incidencias de alteraciones específicas del cráneo atribuidas a una osificación anormalmente avanzada (fusión prematura de las suturas yugal y nasal) aumentaron con ≥ 1250 mg/Kg y la incidencia de variaciones esqueléticas y de osificación retrasada se incrementaron con todas las dosis. Los pesos corporales fetales disminuyeron con la dosis más alta. La dosis baja en este estudio se asoció con una exposición plasmática (ABC) de aproximadamente 17 veces la exposición humana a la DMR de 600 mg/día. No se estableció la dosis sin efecto de la toxicidad del desarrollo embrio-fetal.

Cuando se administró oralmente pregabalina (250, 500 o 1250 mg/Kg) a conejos preñados durante el periodo de organogénesis, se observaron disminución de los pesos corporales fetales y aumento de las incidencias de malformaciones esqueléticas, variaciones viscerales y osificación retrasada con la dosis más alta. La dosis sin efecto para toxicidad del desarrollo en los conejos (500 mg/Kg) se asoció con una exposición plasmática aproximadamente 16 veces la exposición humana a la DMR.

En un estudio en el que se dosificó a ratas hembras con pregabalina (50, 100, 250, 1250 o 2500 mg/Kg) durante la gestación y lactancia, el crecimiento de los productos se redujo con ≥ 100 mg/Kg y la sobrevivencia de las crías disminuyó con ≥ 250 mg/Kg. El efecto sobre la sobrevivencia de las crías fue más pronunciado con dosis ≥ 1250 mg/Kg, con un 100% de mortalidad en la camada de la dosis alta. Cuando las crías expuestas se examinaron siendo adultas, se observaron anomalías neuroconductuales (respuesta de sobresalto auditivo disminuida) con ≥ 250 mg/Kg y deterioro reproductivo (disminución de la fertilidad y del tamaño de la camada) con ≥ 1250 mg/Kg. La dosis sin efecto de toxicidad pre y postnatal en las ratas (50 mg/Kg) produjo una exposición plasmática de aproximadamente 2 veces la exposición humana con la DMR.

No hay estudios adecuados ni bien controlados en mujeres embarazadas. Utilice la pregabalina solamente si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial al feto.

8.2 Trabajo de parto y parto

No se conocen los efectos de la pregabalina sobre el trabajo de parto y el parto en las mujeres embarazadas. En el estudio prenatal y postnatal en ratas, la pregabalina prolongó la gestación e indujo distocia con exposiciones ≥ 50 veces la exposición humana media (ABC_{0-24} de $123 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$) con la dosis clínica máxima recomendada de 600 mg/día.

8.3 Lactancia

No se sabe si la pregabalina se excreta en la leche humana, sin embargo, está presente en la leche de las ratas. Debido a que muchos fármacos se excretan en la leche humana y debido al potencial de tumorigenicidad mostrado por la pregabalina en los estudios animales, decida si continuar la lactancia o descontinuar el fármaco, considerando la importancia de este para la madre.

8.4 Uso pediátrico

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de la pregabalina en los pacientes pediátricos.

En estudios en los que la pregabalina (50 a 500 mg/Kg) se administró oralmente a las ratas jóvenes desde un periodo postnatal temprano (día postnatal 7) hasta su madurez sexual, se observaron anomalías neuroconductuales (déficits de aprendizaje y de memoria, actividad locomotora alterada, disminución de la respuesta de sobresalto auditiva y de habituación) y deterioro de la reproducción (retraso de la maduración sexual y disminución de la fertilidad en machos y hembras) con dosis ≥ 50 mg/Kg. Los cambios neuroconductuales del sobresalto acústico persistieron con ≥ 250 mg/Kg y la actividad locomotora y el desempeño del laberinto acuático con ≥ 500 mg/Kg en los animales estudiados después del cese de la dosificación y, por lo tanto, se consideró que representaron efectos a largo plazo. La dosis de bajo efecto de la neurotoxicidad del desarrollo y del deterioro reproductivo en las ratas juveniles (50 mg/Kg) se asoció con una exposición plasmática (ABC) a la pregabalina aproximadamente igual a la exposición humana con la dosis máxima recomendada de 600 mg/día. No se estableció la dosis sin efecto.

8.5 Uso geriátrico

En los estudios clínicos controlados de pregabalina en dolor neuropático asociado con neuropatía periférica diabética, 246 pacientes tenían de 65 a 74 años de edad y 73 pacientes tenían 75 años de edad o más.

Número de la versión: 1.0
Fecha de la versión: 13-Feb-2013

Página 26 de 56
Pregabalina
Winthrop Cali

estudios clínicos controlados en 5500 pacientes, el 4% de los pacientes tratados con la pregabalina y el 1% de los pacientes tratados con el placebo reportaron en general euforia como una reacción adversa, aunque en algunas poblaciones de pacientes la frecuencia del reporte fue mayor y varió del 1 al 12%.

9.3 Dependencia

En los estudios clínicos, después de la discontinuación abrupta o rápida de la pregabalina, algunos pacientes reportaron síntomas incluyendo insomnio, náusea, dolor de cabeza o diarrea (ver Advertencias y precauciones [5.8]), consistentes con dependencia física. En la experiencia de postcomercialización, además de estos síntomas reportados, también ha habido reportes de casos de ansiedad e hiperhidrosis.

10.0 SOBREDOSIS

Signos, síntomas y hallazgos de laboratorio de sobredosis aguda en humanos

Existe experiencia limitada con la sobredosis de la pregabalina. La sobredosis accidental más alta reportada de la pregabalina durante el programa de desarrollo clínico fue de 8000 mg y no hubo ninguna consecuencia clínica notable.

Tratamiento o manejo de la sobredosis

No hay ningún antídoto específico de la sobredosis con la pregabalina. De estar indicado, se puede intentar eliminar el fármaco no absorbido por emesis o lavado gástrico. Observe las precauciones usuales para mantener la vía aérea. La atención general de apoyo está indicada, incluyendo el monitoreo de los signos vitales y la observación del estado clínico del paciente.

Aunque no se ha realizado hemodiálisis en algunos casos conocidos de sobredosis, puede estar indicada de acuerdo al estado clínico de los pacientes con deterioro renal significativo. Los procedimientos estándares de hemodiálisis resultan en una depuración significativa de la pregabalina (aproximadamente 50% en 4 horas).

En los estudios clínicos controlados de pregabalina de dolor neuropático asociado con neuralgia postherpética, 282 pacientes tenían 65 a 74 años de edad y 379 pacientes tenían 75 años de edad o más.

En los estudios clínicos controlados de pregabalina en epilepsia, solamente hubo 10 pacientes de 65 a 74 años de edad y 2 pacientes que tenían 75 años de edad o más.

No se observó ninguna diferencia en la seguridad y eficacia entre estos pacientes y los pacientes más jóvenes.

En los estudios controlados de pregabalina en fibromialgia, 106 pacientes tenían 65 años de edad o más. Aunque el perfil de reacciones adversas fue similar entre los dos grupos de edad, las siguientes reacciones adversas neurológicas fueron más frecuentes en los pacientes de 65 años de edad o mayores: mareo, visión borrosa, trastorno del equilibrio, temblor, estado de confusión, anormalidad de la coordinación y letargo.

Se sabe que la pregabalina se excreta substancialmente por los riñones y que el riesgo de reacciones de intoxicación con la pregabalina puede ser mayor en los pacientes con deterioro de la función renal. Debido a que la pregabalina se elimina principalmente por excreción renal, ajuste la dosis en los pacientes ancianos con deterioro renal (ver Dosis y administración [2.6]).

9.0 ABUSO Y DEPENDENCIA DEL FÁRMAC

9.1 Sustancia controlada

La pregabalina es una sustancia controlada de esquema V.

No se sabe que la pregabalina esté activa en los sitios de los receptores asociados con el abuso de fármacos. Como en el caso de cualquier fármaco activo sobre el SNC, evalúe cuidadosamente la historia clínica de los pacientes de abuso de fármacos y vigíelos en busca de signos de abuso o mal uso de la pregabalina (por ejemplo, desarrollo de tolerancia, aumento de la dosis, comportamiento de búsqueda de medicamentos).

9.2 Abuso

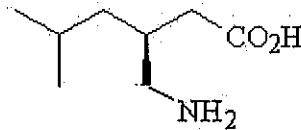
En un estudio de usuarios recreativos (n=15) de fármacos sedantes/hipnóticos, incluyendo al alcohol, la pregabalina (450 mg, dosis única) recibió calificaciones subjetivas de "buen efecto farmacológico", "estar eufórico" y "agradable" a un grado similar al del diazepam (30 mg, dosis única). En los

Número de la versión: 1.0
Fecha de la versión: 13-Feb-2013

Página 27 de 56
Pregabalina
Winthrop Cali

11.0 DESCRIPCIÓN

La pregabalina se describe químicamente como ácido (S)-3-(aminometil)-5-metilexanoico. La fórmula molecular es $C_8H_{17}NO_2$ y el peso molecular es 159.23. La estructura química de la pregabalina es:



La pregabalina es un sólido blanco a casi blanco, cristalino, con un pK_{a1} de 4.2 y un pK_{a2} de 10.6. Es libremente soluble en agua y en soluciones acuosas básicas y ácidas. El logaritmo del coeficiente de partición (n-octanol/0.05M buffer fosfato) a pH 7.4 es -1.35.

La pregabalina se administran oralmente como cápsulas de gelatina dura de 75 mg, 150 mg y 300 mg. Contienen además lactosa, almidón pregelatinizado y talco.

12.0 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de acción

La pregabalina se une con alta afinidad a los sitios alfa₂-delta (una subunidad auxiliar de los canales de calcio dependientes de voltaje) en el tejido del sistema nervioso central. Aunque el mecanismo de acción de la pregabalina no se ha descubierto completamente, los resultados con ratones genéticamente modificados y con compuestos estructuralmente relacionados a la pregabalina (como la gabapentina) sugieren que su unión a la subunidad alfa₂-delta puede estar involucrada en los efectos antinociceptivos y anticonvulsivos de la pregabalina en los animales. En los modelos animales de daño nervioso, la pregabalina ha mostrado reducir la liberación dependiente del calcio de los neurotransmisores pronociceptivos en la médula espinal, posiblemente al alterar el tráfico en los canales de calcio que contienen alfa₂-delta y/o reducir las corrientes de calcio. La evidencia de otros modelos animales de daño nervioso y de dolor persistente sugieren que las actividades antinociceptivas de la pregabalina también pueden estar mediadas por interacciones con las vías descendentes noradrenérgicas y serotoninérgicas que se originan del tallo cerebral y que modulan la transmisión del dolor en la médula espinal.

Aunque la pregabalina es un derivado estructural del neurotransmisor inhibidor ácido gamma aminobutírico (GABA), no se une directamente a los receptores

Número de la versión: 1.0
Fecha de la versión: 13-Feb-2013

Página 29 de 56
Pregabalina
Winthrop Cali

GABA_A, GABA_B ni de las benzodiacepinas, no aumenta las respuestas al GABA_A en las neuronas cultivadas, no altera la concentración cerebral del GABA en la rata ni tiene efectos agudos sobre la recaptura y la degradación del GABA. Sin embargo, en las neuronas cultivadas, la aplicación prolongada de la pregabalina aumenta la densidad de la proteína transportadora del GABA y aumenta la tasa del transportador funcional de GABA. La pregabalina no bloquea los canales de sodio, no es activa en los receptores opioides y no altera la actividad de la enzima ciclooxigenasa. Es inactiva en los receptores de serotonina y dopamina y no inhibe la recaptura de la dopamina, serotonina ni de la noradrenalina.

12.2 Farmacodinamia

No procede.

12.3 Farmacocinética

La pregabalina se absorbe bien después de la administración oral, se elimina en gran parte mediante excreción renal y tiene una vida media de eliminación de aproximadamente 6 horas.

Absorción y distribución

Después de la administración oral de las cápsulas de pregabalina en condiciones de ayuno, las concentraciones plasmáticas máximas se observan en 1.5 horas. La biodisponibilidad oral de la pregabalina es $\geq 90\%$ y depende de la dosis. Después de la administración de dosis únicas (25 a 300 mg) y múltiples (75 a 900 mg/día), los valores de las concentraciones plasmáticas máximas ($C_{m\acute{a}x}$) y el área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo (ABC) aumentaron linealmente. Después de la administración repetida, el estado de equilibrio se alcanza de 24 a 48 horas. La farmacocinética de dosis múltiples puede predecirse a partir de los datos de una dosis única.

La tasa de absorción de la pregabalina disminuye cuando se administra con alimento, lo que resulta en una disminución de la $C_{m\acute{a}x}$ de aproximadamente 25% a 30% y un incremento de la $T_{m\acute{a}x}$ a aproximadamente 3 horas. Sin embargo, la administración de la pregabalina con el alimento no tiene un efecto clínicamente relevante sobre la absorción total de la pregabalina. Por lo tanto, la pregabalina puede tomarse con o sin alimento.

La pregabalina no se une a las proteínas plasmáticas. El volumen aparente de distribución de la pregabalina después de la administración oral es de aproximadamente 0.5 L/Kg. La pregabalina es un sustrato del transportador

Número de la versión: 1.0

Fecha de la versión: 13-Feb-2013

Página 30 de 56

Pregabalina

Winthrop Cali

del sistema L, que es responsable del transporte de aminoácidos grandes a través de la barrera hematoencefálica. Aunque no hay información en los humanos, la pregabalina ha mostrado cruzar la barrera hematoencefálica en los ratones, ratas y monos. Además, la pregabalina ha mostrado cruzar la placenta en las ratas y está presente en la leche de las ratas lactantes.

Metabolismo y eliminación

La pregabalina sufre un metabolismo despreciable en los humanos. Después de una dosis radiomarcada de pregabalina, el 90% de la dosis administrada se recuperó en la orina como pregabalina sin cambios. El derivado N-metilado de la pregabalina, el metabolito más importante de la pregabalina hallado en la orina, representó el 0.9% de la dosis. En los estudios preclínicos, la pregabalina (S-enantiómero) no sufrió racemización al enantiómero R en los ratones, ratas, conejos o monos.

La pregabalina se elimina de la circulación sistémica principalmente por excreción renal como fármaco sin cambios con un promedio de vida media de eliminación de 6.3 horas en sujetos con función renal normal. La depuración renal media se estimó de 67.0 a 80.9 mL/min en sujetos jóvenes sanos. Debido a que la pregabalina no se une a las proteínas plasmáticas, es velocidad de depuración indica que la reabsorción tubular renal está involucrada. La eliminación de la pregabalina es casi proporcional a la depuración de la creatinina (Clcr) (ver Dosis y administración [2.6]).

Farmacocinética en poblaciones especiales

Raza

En los análisis de farmacocinética de población de los estudios clínicos en diferentes poblaciones, la farmacocinética de la pregabalina no se afectó significativamente con la raza (caucásicos, negros e hispanos).

Género

Los análisis de farmacocinética de población de los estudios clínicos mostraron que la relación entre la dosis diaria y la exposición a la pregabalina fue similar entre los géneros.

Deterioro renal y hemodiálisis

La depuración de la pregabalina es casi proporcional a la depuración de creatinina (Clcr). La reducción de la dosis en los pacientes con disfunción renal

Número de la versión: 1.0

Fecha de la versión: 13-Feb-2013

Página 31 de 56

Pregabalina
Winthrop Cali

es necesaria. La pregabalina se elimina efectivamente del plasma por hemodiálisis. Después de un tratamiento de 4 horas con hemodiálisis, las concentraciones plasmáticas de la pregabalina se reducen en aproximadamente 50%. En los pacientes en hemodiálisis, la dosificación debe modificarse (ver Dosis y administración [2.6]).

Pacientes ancianos

La depuración de la pregabalina oral tendió a disminuir al incrementarse la edad. Esta disminución de la depuración oral de la pregabalina es consistente con las disminuciones relacionadas a la edad de la Clcr. Puede necesitarse una reducción de la dosis de la pregabalina en los pacientes con compromiso de función renal relacionado a la edad (ver Dosis y Administración [2.6]).

Farmacocinética pediátrica

No se ha estudiado adecuadamente la farmacocinética de la pregabalina en los pacientes pediátricos.

Interacciones medicamentosas

- *Estudios in vitro*

La pregabalina, a concentraciones que en general fueron 10 veces las alcanzadas en los estudios clínicos, no inhibieron a las enzimas humanas CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 y CYP3A4. Los estudios de interacción farmacológica *in vitro* demostraron que la pregabalina no induce la actividad de CYP1A2 ni CYP3A4. Por lo tanto, no se anticipa ningún incremento del metabolismo de los substratos coadministrados de CYP1A2 (por ejemplo, teofilina, cafeína) o de los substratos de CYP3A4 (por ejemplo, midazolam, testosterona).

- *Estudios in vivo*

Los estudios de interacción farmacológica descritos en esta sección se realizaron en adultos sanos y en diferentes poblaciones de pacientes.

- o Gabapentina

Se investigaron las interacciones farmacológicas de la pregabalina y la gabapentina en 12 sujetos sanos después de la administración de una dosis única de 100 mg de pregabalina de forma concomitante con una

dosis única de 300 mg de gabapentina en 18 sujetos sanos después de la administración concomitante de dosis múltiples de 200 mg de pregabalina cada 8 horas y de 400 mg de gabapentina cada 8 horas. La farmacocinética de la gabapentina después de la administración de dosis únicas y múltiples no se alteró con la coadministración de la pregabalina. El grado de absorción de la pregabalina no se afectó con la coadministración de la gabapentina, aunque hubo una reducción pequeña de la velocidad de absorción.

o Anticonceptivos orales

La coadministración de la pregabalina (200 mg tres veces al día) no tuvo efecto sobre la farmacocinética en el estado de equilibrio de la noretindrona ni del etinil estradiol (1 mg/35 µg, respectivamente) en sujetos sanos.

o Lorazepam

La administración de dosis múltiples de pregabalina (300 mg dos veces al día) en sujetos sanos no tuvo ningún efecto sobre la farmacocinética de una dosis única de lorazepam y una dosis única de lorazepam (1 mg) no tuvo ningún efecto sobre la farmacocinética en el estado de equilibrio de la pregabalina.

o Oxycodona

La administración de dosis múltiples de pregabalina (300 mg dos veces al día) en sujetos sanos no tuvo efecto sobre la farmacocinética de la dosis única de oxycodona. La administración de una dosis única de oxycodona (10 mg) no tuvo efecto sobre la farmacocinética de la pregabalina en el estado de equilibrio.

o Etanol

La administración de dosis múltiples de pregabalina (300 mg dos veces al día) en sujetos sanos no tuvo ningún efecto sobre la farmacocinética de una dosis única de etanol y la administración de una dosis única de etanol (0.7 g/Kg) no tuvo ningún efecto sobre la farmacocinética de la pregabalina en el estado de equilibrio.

- o Fenitoína, carbamazepina, ácido valproico y lamotrigina

Las concentraciones mínimas en el estado de equilibrio de la fenitoína, carbamazepina y el epóxido 10,11 de carbamazepina, el ácido valproico y la lamotrigina no se afectaron con la administración concomitante de pregabalina (200 mg tres veces al día).

Los análisis de farmacocinética de población en los pacientes tratados con pregabalina y diferentes medicamentos concomitantes sugieren lo siguiente:

| Clase terapéutica | Fármaco concomitante específico estudiado |
|---|--|
| El fármaco concomitante no tuvo ningún efecto sobre la farmacocinética de la pregabalina | |
| Hipoglucemiante | Glibenclamida, insulina, metformina |
| Diurético | Furosemida |
| Fármaco antiepiléptico | Tiagabina |
| El fármaco concomitante no tuvo efecto sobre la farmacocinética de la pregabalina y la pregabalina no tuvo efecto sobre la farmacocinética del fármaco concomitante | |
| Fármaco antiepiléptico | Carbamazepina, lamotrigina, fenobarbital, fenitoína, topiramato, ácido valproico |

13.0 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

Carcinogénesis

Se observó un incremento dependiente de la dosis de la incidencia de tumores vasculares malignos (hemangiosarcomas) en dos cepas de ratones (B6C3F1 y CD-1) a los que se les administró la pregabalina (200, 1000 o 5000 mg/Kg) en la dieta durante 2 años. La exposición plasmática (ABC) a la pregabalina en los ratones que recibieron la dosis más baja que indujo hemangiosarcomas fue aproximadamente igual a la exposición humana a la dosis máxima recomendada (DMR) de 600 mg/día. No se estableció la dosis sin efecto de inducción de hemangiosarcomas en los ratones. No se observó evidencia de carcinogenicidad en dos estudios en ratas Wistar después de la administración en la dieta de la pregabalina durante dos años a dosis (50, 150 o 450 mg/Kg en machos y 100, 300 o 900 mg/Kg en hembras) que se asociara con las exposiciones plasmáticas en los machos y en las hembras de hasta aproximadamente 14 y 24 veces, respectivamente, la exposición humana con la DMR.

Número de la versión: 1.0
 Fecha de la versión: 13-Feb-2013

Página 34 de 56
 Pregabalina
 Winthrop Cali

Mutagénesis

La pregabalina no fue mutagénica en las bacterias ni en las células de mamíferos *in vitro*, no fue clastogénica en los sistemas mamíferos *in vitro e in vivo* y no indujo síntesis no programada en los hepatocitos de ratón ni de rata.

Deterioro de la fertilidad

En los estudios de fertilidad en los que se administró pregabalina (50 a 2500 mg/Kg) a las ratas machos antes y durante el apareamiento con hembras no tratadas, se observaron varios efectos adversos reproductivos y del desarrollo. Estos incluyeron disminución de la cuenta y de la motilidad de los espermatozoides, aumento de anomalías de los espermatozoides, fertilidad reducida, aumento de las pérdidas fetales antes de la implantación, disminución del tamaño de la camada, disminución de los pesos corporales fetales y aumento de la incidencia de anomalías fetales. Los efectos sobre los parámetros de los espermatozoides y de la fertilidad fueron reversibles en los estudios de esta duración (3-4 meses). No se asoció la dosis sin efecto de la toxicidad reproductiva masculina en estos estudios (100 mg/Kg) con la exposición plasmática (ABC) a la pregabalina de aproximadamente 3 veces la exposición humana a la dosis máxima recomendada (DMR) de 600 mg/día.

Además, las reacciones adversas sobre la histopatología de los órganos reproductivos (testículos, epidídimo) se observaron en las ratas machos expuestos a la pregabalina (500 a 1250 mg/Kg) en los estudios de toxicología general de cuatro semanas o más de duración. La dosis sin efecto sobre la histopatología de los órganos reproductivos masculinos en las ratas (250 mg/Kg) se asoció con una exposición plasmática de aproximadamente 8 veces la exposición humana con la DMR.

En un estudio de fertilidad en el que se administró pregabalina (500, 1250 o 2500 mg/Kg) a ratas hembras antes y durante el apareamiento y en la gestación temprana, se observó una alteración el ciclo del estro y aumentó el número de días antes del apareamiento con todas las dosis, y se presentó embrioletalidad con la dosis más alta. La dosis baja en este estudio produjo una exposición plasmática aproximadamente 9 veces la de los humanos que recibieron la DMR. No se estableció la dosis sin efecto de toxicidad reproductiva para las hembras.

Datos humanos

En un estudio clínico doble ciego, controlado con placebo para evaluar el efecto de la pregabalina sobre la motilidad de los espermatozoides, 30 sujetos masculinos se expusieron a la pregabalina a dosis de 600 mg/día. Después de 3 meses de tratamiento (un ciclo completo de espermatozoides), la diferencia entre los sujetos tratados con el placebo y la pregabalina del porcentaje medio de espermatozoides con motilidad normal fue <4% y ningún grupo tuvo un cambio medio desde la evaluación inicial de más del 2%. Los efectos sobre los parámetros reproductivos masculinos en los humanos no se han estudiado adecuadamente.

13.2 Farmacología/toxicología animal

Dermatopatía

Se observaron lesiones dermatológicas desde eritema hasta necrosis en los estudios de toxicología de dosis repetida en ratas y monos. La etiología de estas lesiones cutáneas no se conoce. Con la dosis máxima recomendada (DMR) de 600 mg/día, hubo un margen de seguridad de 2 veces de las lesiones dermatológicas. Las dermatopatías más graves que involucraron necrosis se asociaron con exposiciones a la pregabalina (expresadas como AUC plasmáticas) de aproximadamente 3 a 8 veces las alcanzadas en los humanos a los que se les administró la DMR. No se observó ningún incremento de la incidencia de lesiones cutáneas en los estudios clínicos.

Lesiones oculares

Se observaron lesiones oculares (caracterizadas por atrofia de la retina [incluyendo pérdida de las células fotorreceptoras] y/o inflamación/mineralización de la córnea) en dos estudios de carcinogenicidad de toda la vida en ratas Wistar. Estos hallazgos se observaron con exposiciones plasmáticas (ABC) a la pregabalina ≥ 2 veces las alcanzadas en los humanos a quienes se les administra la dosis máxima recomendada de 600 mg/día. No se estableció la dosis sin efecto para las lesiones oculares. No se observaron lesiones similares en los estudios de carcinogenicidad vitalicia en dos cepas de ratones ni en monos tratados por 1 año.

14.0 ESTUDIOS CLÍNICOS

14.1 Dolor neuropático asociado con neuropatía periférica diabética

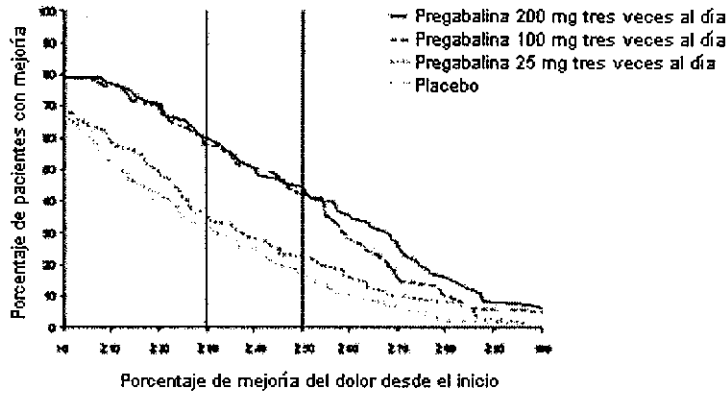
Número de la versión: 1.0
Fecha de la versión: 13-Feb-2013

Página 36 de 56
Pregabalina
Winthrop Cali

La eficacia de la dosis máxima recomendada de la pregabalina para el manejo del dolor neuropático asociado con la neuropatía periférica se estableció en tres estudios multicéntricos, doble ciegos, controlados con placebo con una dosificación de tres veces al día, dos de los cuales estudiaron la dosis máxima recomendada. Los pacientes que se incluyeron tenían diabetes tipo 1 o tipo 2 y un diagnóstico de polineuropatía sensorimotora simétrica distal dolorosa de 1 a 5 años. El 89% de los pacientes completaron los estudios 1 y 2. Los pacientes tenían una puntuación de dolor mínima media ≥ 4 en una escala de calificación numérica de dolor de 11 puntos, desde 0 (sin dolor) hasta 10 (peor dolor posible). Las puntuaciones medias de dolor en la evaluación inicial en los dos estudios varió de 6.1 a 6.7. Se permitió a los pacientes hasta 4 gramos de acetaminofén por día como fuera necesario para el dolor, además de la pregabalina. Los pacientes registraron su dolor diariamente en un diario.

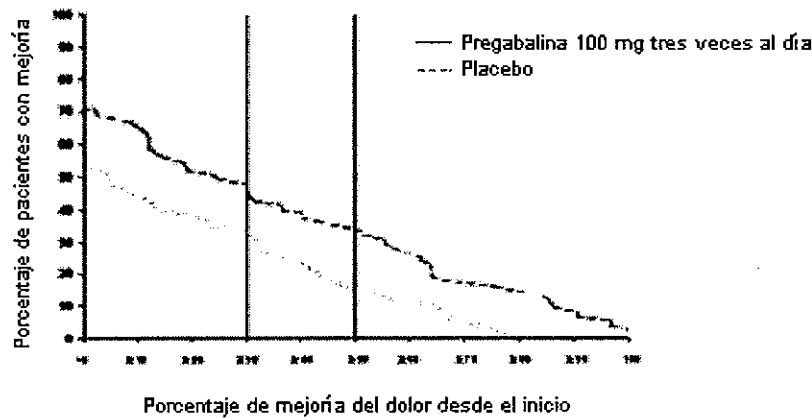
Estudio 1. En este estudio de 5 semanas, se comparó la pregabalina 25, 100 o 200 mg tres veces al día con el placebo. El tratamiento con la pregabalina de 100 y 200 mg tres veces al día mejoró estadísticamente la puntuación media del dolor y aumentó la proporción de pacientes con al menos una reducción del 50% de la puntuación de dolor desde la evaluación inicial. No hubo evidencia de un mayor efecto de la dosis de 200 mg tres veces al día sobre las puntuaciones de dolor que de la dosis de 100 mg tres veces al día, pero hubo evidencia de reacciones adversas dependientes de la dosis (ver Reacciones adversas [6.1]). La figura 1 muestra la fracción de los pacientes que lograron una mejoría de la intensidad del dolor en varios grados de mejoría de esta desde la evaluación inicial hasta el criterio de valoración del estudio. La figura es acumulativa, de manera que los pacientes cuyos cambios desde la evaluación inicial fueran, por ejemplo del 50%, también se incluyeron en cada nivel de mejoría por debajo del 50%. A los pacientes que no completaron el estudio se les asignó una mejoría de 0%. Algunos pacientes presentaron una disminución del dolor a la semana 1, que persistió durante el estudio.

Figura 1. Pacientes que lograron varios niveles de mejoría de la intensidad del dolor-Estudio 1



Estudio 2. Este estudio de 8 semanas comparó la pregabalina 100 mg tres veces al día con el placebo. El tratamiento con la pregabalina 100 mg tres veces al día mejoró de manera estadísticamente significativa la puntuación media del dolor y aumentó la proporción de pacientes con al menos una reducción del 50% de la puntuación del dolor desde la evaluación inicial. La figura 2 muestra la fracción de los pacientes que lograron una mejoría de la intensidad del dolor en varios grados de mejoría de esta desde la evaluación inicial hasta el criterio de valoración del estudio. La figura es acumulativa, de manera que los pacientes cuyos cambios desde la evaluación inicial fueran, por ejemplo del 50%, también se incluyeron en cada nivel de mejoría por debajo del 50%. A los pacientes que no completaron el estudio se les asignó una mejoría de 0%. Algunos pacientes presentaron una disminución del dolor a la semana 1, que persistió durante el estudio.

Figura 2. Pacientes que alcanzaron varios niveles de mejoría de la intensidad del dolor-Estudio 2



14.2 Neuralgia postherpética

El efecto de la pregabalina para el manejo de la neuralgia postherpética se estableció en tres estudios doble ciegos, controlados con placebo, multicéntricos. Estos estudios incluyeron pacientes con neuralgia persistente por al menos 3 meses después de la curación de la erupción cutánea por herpes zoster y una puntuación mínima inicial ≥ 4 en una escala numérica de calificación de dolor de 11 puntos, que varía de 0 (sin dolor) a 10 (el peor dolor posible). Setenta y tres por ciento de los pacientes completaron los estudios. Las puntuaciones medias iniciales del dolor en los 3 estudios variaron de 6 a 7. A los pacientes se les permitió tomar hasta 4 gramos de acetaminofén al día como fuera necesario para el dolor, además de la pregabalina. Los pacientes registraron su dolor diariamente en un diario.

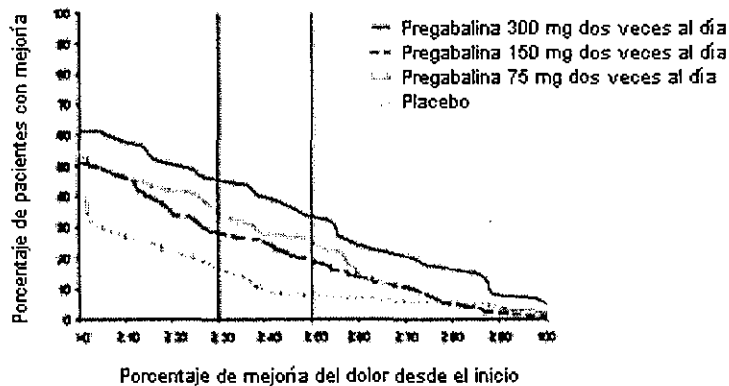
Estudio 1. Este fue un estudio de 13 semanas que comparó la pregabalina 75, 150 y 300 mg dos veces al día con el placebo. Se aleatorizaron pacientes con depuración de creatinina (Clcr) entre 30 y 60 mL/min a 75 mg, 150 mg o placebo dos veces al día. En los pacientes con una depuración de creatinina mayor de 60 mL/min, el tratamiento con todas las dosis de pregabalina mejoró de forma estadísticamente significativa la puntuación media del dolor y aumentó la proporción de pacientes con al menos una reducción del 50% de la puntuación de dolor desde la evaluación inicial. A pesar de las diferencias en la dosificación con base en la función renal, los pacientes con una depuración de creatinina entre 30 y 60 mL/min toleraron la pregabalina

Número de la versión: 1.0
 Fecha de la versión: 13-Feb-2013

Página 39 de 56
 Pregabalina
 Winthrop Cali

menos bien que los pacientes con una depuración de creatinina mayor de 60 mL/min como lo evidenció la mayor tasa de discontinuación debida a reacciones adversas. La figura 3 muestra la fracción de los pacientes que lograron una mejoría de la intensidad del dolor en varios grados de mejoría de esta desde la evaluación inicial hasta el criterio de valoración del estudio. La figura es acumulativa, de manera que los pacientes cuyos cambios desde la evaluación inicial fueran, por ejemplo del 50%, también se incluyeron en cada nivel de mejoría por debajo del 50%. A los pacientes que no completaron el estudio se les asignó una mejoría de 0%. Algunos pacientes presentaron una disminución del dolor a la semana 1, que persistió durante el estudio.

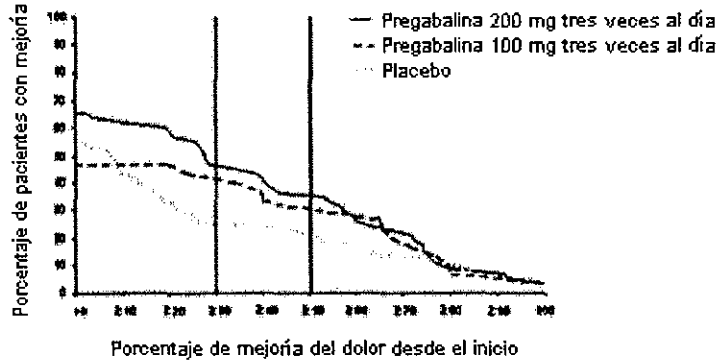
Figura 3. Pacientes que lograron varios niveles de mejoría de la intensidad del dolor-Estudio 1



Estudio 2. Este estudio de 8 semanas comparó la pregabalina 100 mg o 200 mg tres veces al día con el placebo con dosis asignadas con base en la depuración de creatinina. Los pacientes con depuración de creatinina entre 30 y 60 mL/min se trataron con 100 mg tres veces al día y los pacientes con una depuración de creatinina mayor de 60 mL/min se trataron con 200 mg tres veces al día. El tratamiento con la pregabalina mejoró de manera estadísticamente significativa la puntuación media del dolor y aumentó la proporción de pacientes con al menos una reducción del 50% de la puntuación del dolor desde la evaluación inicial. La figura 4 muestra la fracción de los pacientes que lograron una mejoría de la intensidad del dolor en varios grados de mejoría de esta desde la evaluación inicial hasta el criterio de valoración del estudio. La figura es acumulativa, de manera que los pacientes cuyos cambios desde la evaluación inicial fueran, por ejemplo del 50%, también se incluyeron en cada nivel de mejoría por debajo del 50%. A los pacientes que no completaron el estudio se les asignó una mejoría de 0%.

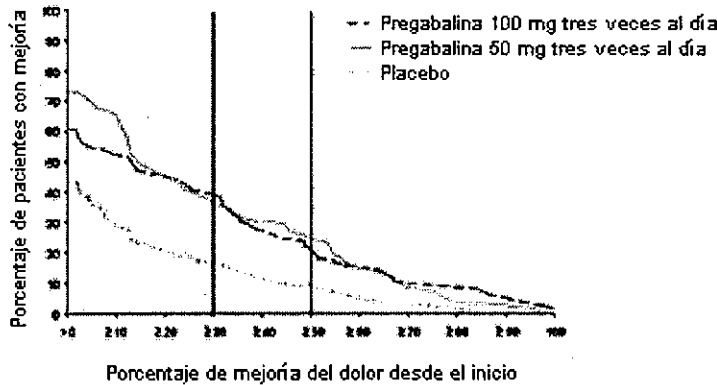
Algunos pacientes presentaron una disminución del dolor a la semana 1, que persistió durante el estudio.

Figura 4. Pacientes que lograron diferentes niveles de mejoría de la intensidad del dolor-Estudio 2



Estudio 3. En este estudio de 8 semanas comparó la pregabalina 50 o 100 mg tres veces al día con el placebo con dosis asignadas independientemente de la depuración de creatinina. El tratamiento con la pregabalina 50 y 100 mg tres veces al día mejoró de forma estadísticamente significativa la puntuación media del dolor y aumentó la proporción de pacientes con al menos una reducción del 50% de la puntuación del dolor desde la evaluación inicial. Los pacientes con una depuración de creatinina entre 30 y 60 mL/min toleraron menos bien la pregabalina que los pacientes con una depuración de creatinina mayor de 60 mL/min como lo evidenciaron las tasas notablemente mayores de discontinuación debido a reacciones adversas. La figura 5 muestra la fracción de los pacientes que lograron una mejoría de la intensidad del dolor en varios grados de mejoría de esta desde la evaluación inicial hasta el criterio de valoración del estudio. La figura es acumulativa, de manera que los pacientes cuyos cambios desde la evaluación inicial fueran, por ejemplo del 50%, también se incluyeron en cada nivel de mejoría por debajo del 50%. A los pacientes que no completaron el estudio se les asignó una mejoría de 0%. Algunos pacientes presentaron una disminución del dolor a la semana 1, que persistió durante el estudio.

Figura 5. Pacientes que lograron diferentes niveles de mejoría de la intensidad del dolor-Estudio 3



14.3 Tratamiento adyuvante en los pacientes adultos con convulsiones de inicio parcial

La eficacia de la pregabalina como tratamiento adyuvante en las convulsiones de inicio parcial se estableció en 3 estudios de 12 semanas, aleatorizados, doble ciegos, controlados con placebo y multicéntricos en pacientes adultos. Los pacientes incluidos tenían convulsiones de inicio parcial con o sin generalización secundaria y no controladas adecuadamente con 1 a 3 medicamentos antiepilépticos. Se pidió que los pacientes que tomaban gabapentina descontinuaran el tratamiento 1 semana antes de entrar a la evaluación inicial. Durante un periodo inicial de 8 semanas, los pacientes tenían que presentar al menos 6 convulsiones de inicio parcial sin ningún periodo de 4 semanas libre de convulsiones. La duración media de la epilepsia fue de 25 años en los 3 estudios y la frecuencia inicial media y mediana de convulsiones fue de 22.5 y 10 convulsiones al mes, respectivamente. Aproximadamente, la mitad de los pacientes tomaban 2 medicamentos anticonvulsivos concurrentes. Entre los pacientes tratados con la pregabalina, el 80% completaron la fase doble ciega de los estudios.

La tabla 7 muestra las frecuencias medianas iniciales y la reducción porcentual mediana de la frecuencia de convulsiones por dosis.

Tabla 7. Respuesta de las convulsiones en los estudios controlados de tratamiento añadido de la epilepsia

| Dosis diaria de pregabalina | Régimen de la dosis | N | Frecuencia inicial de convulsiones al mes | Cambio mediano % desde el inicio | Valor p vs el placebo |
|-----------------------------|---------------------|---|---|----------------------------------|-----------------------|
| Estudio 1 | | | | | |

| | | | | | |
|------------------|---------|-----|------|-----|--------|
| Placebo | BID | 100 | 9.5 | 0 | |
| 50 mg/día | BID | 88 | 10.3 | -9 | 0.4230 |
| 150 mg/día | BID | 86 | 8.8 | -35 | 0.0001 |
| 300 mg/día | BID | 90 | 9.8 | -37 | 0.0001 |
| 600 mg/día | BID | 89 | 9.0 | -51 | 0.0001 |
| Estudio 2 | | | | | |
| Placebo | TID | 96 | 9.3 | 1 | |
| 150 mg/día | TID | 99 | 11.5 | -17 | 0.0007 |
| 600 mg/día | TID | 92 | 12.3 | -43 | 0.0001 |
| Estudio 3 | | | | | |
| Placebo | BID/TID | 98 | 11 | -1 | |
| 600 mg/día | BID | 103 | 9.5 | -36 | 0.0001 |
| 600 mg/día | TID | 111 | 10 | -48 | 0.0001 |

En el primer estudio (E1), hubo evidencia de una relación dosis-respuesta de las dosis totales diarias de la pregabalina entre 150 y 600 mg/día; la dosis de 50 mg/día no fue efectiva. En el primer estudio (E1), cada dosis diaria se dividió en dos dosis iguales (dosificación de dos veces al día). En el segundo estudio (E2), cada dosis diaria se dividió en tres dosis iguales (dosificación de tres veces al día). En el tercer estudio (E3), la misma dosis total diaria se dividió en dos dosis iguales en un grupo (dosificación dos veces al día) y en tres dosis iguales en otro grupo (dosificación de tres veces al día). Aunque el grupo de dosificación de 3 veces al día en el estudio E3 se desempeñó numéricamente mejor que el grupo de dosificación de dos veces al día, esta diferencia fue pequeña y no fue estadísticamente significativa.

Una medida secundaria incluyó la tasa de respondedores (proporción de pacientes con una reducción $\geq 50\%$ desde la evaluación inicial de la frecuencia de las convulsiones parciales). La siguiente figura muestra la tasa de respondedores por dosis de dos de los estudios.

Figura 6. Tasa de respondedores por estudio de tratamiento añadido de la epilepsia

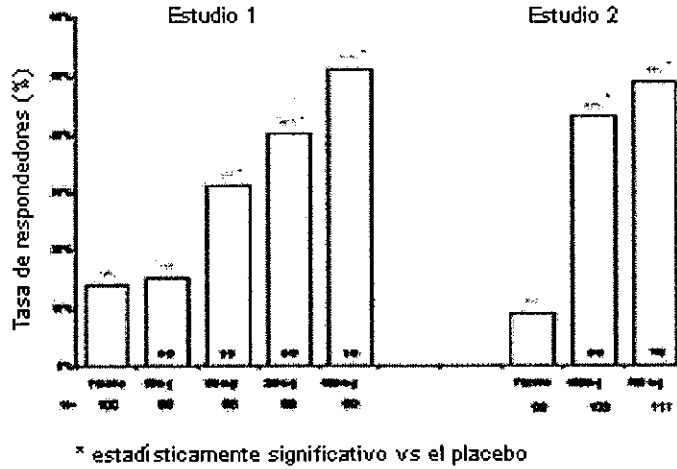
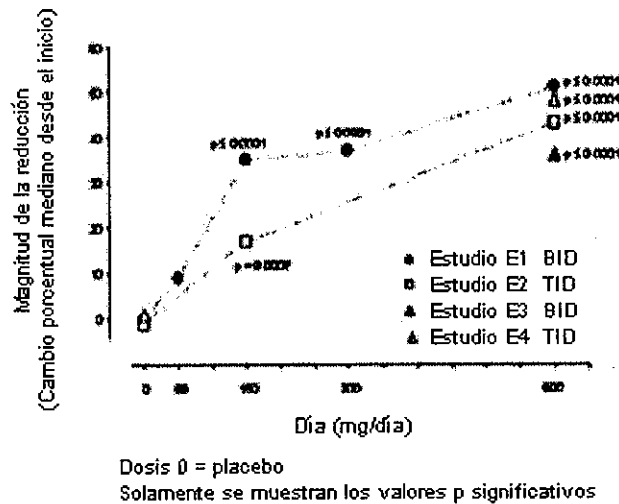


Figura 7. Reducción de las convulsiones por dosis (todas las convulsiones de inicio parcial) en los estudios E1, E2 y E3



Las evaluaciones de los subgrupos de eficacia anticonvulsiva de la pregabalina no mostraron diferencias clínicamente importantes en función de la edad, género o raza.

14.4 Manejo de la fibromialgia

Número de la versión: 1.0
Fecha de la versión: 13-Feb-2013

La eficacia de la pregabalina para el manejo de la fibromialgia se estableció en un estudio de 14 semanas, doble ciego, controlado con placebo, multicéntrico (F1) y un estudio de seis meses, aleatorizado de retiro (F2). Los estudios F1 y F2 incluyeron pacientes con diagnósticos de fibromialgia que utilizaron los criterios del Colegio Americano de Reumatología (ACR, por sus siglas en inglés) (historia de dolor extendido por 3 meses y dolor presente en 11 o más de los 18 puntos dolorosos específicos). Los estudios mostraron una reducción de dolor mediante una escala análoga visual. Además, se demostró una mejoría con base en la evaluación global del paciente (PGIC, por sus siglas en inglés) en el Cuestionario del impacto de la fibromialgia (FIQ, por sus siglas en inglés).

Estudio 1. En este estudio de 14 semanas, se comparó la pregabalina a dosis totales diarias de 300 mg, 450 mg y 600 mg con el placebo. Los pacientes se enrolaron con una puntuación media mínima inicial de dolor mayor o igual a 4 puntos en una escala de calificación de dolor de 11 puntos y una puntuación mayor o igual a 40 mm en una escala análoga visual de dolor de 100 mm (VAS, por sus siglas en inglés). La puntuación media inicial en este estudio fue de 6.7. No se aleatorizaron a los respondedores al placebo durante la fase inicial del estudio de 1 semana a ninguna de las fases subsecuentes del estudio. Un total de 64% de pacientes aleatorizados al placebo completaron el estudio. No hubo evidencia de un mayor efecto sobre las puntuaciones de dolor de la dosis de 600 mg al día que de la dosis de 450 mg al día, pero hubo evidencia de reacciones adversas dependientes de la dosis (ver Reacciones adversas [6.1]). Algunos pacientes presentaron una disminución del dolor en la semana 1, que persistió durante el estudio. Los resultados se resumen en la figura 8 y en la tabla 8.

La figura 8 muestra la fracción de los pacientes que lograron una mejoría de la intensidad del dolor en varios grados de mejoría de esta desde la evaluación inicial hasta el criterio de valoración del estudio. La figura es acumulativa, de manera que los pacientes cuyos cambios desde la evaluación inicial fueran, por ejemplo del 50%, también se incluyeron en cada nivel de mejoría por debajo del 50%. A los pacientes que no completaron el estudio se les asignó una mejoría de 0%. Algunos pacientes presentaron una disminución del dolor a la semana 1, que persistió durante el estudio.

Figura 8. Pacientes que lograron diferentes niveles de mejoría de la intensidad del dolor- Estudio 1 de fibromialgia

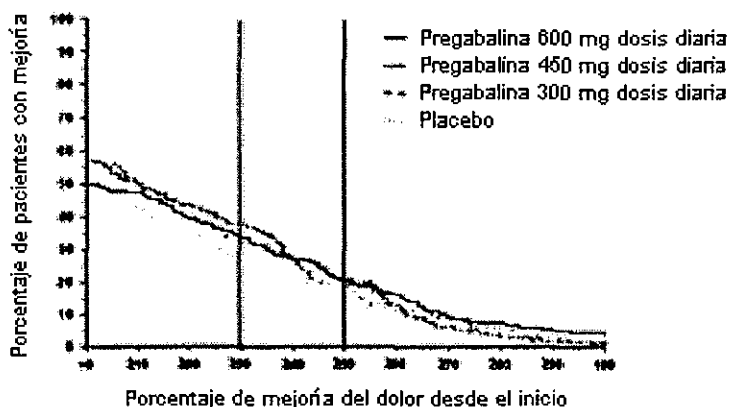


Tabla 8. Respuesta global del paciente en el estudio 1 de fibromialgia
Cambio de la impresión global del paciente

| Grupo de tratamiento (mg/día) | % de mejoría | Intervalo de confianza 95% |
|-------------------------------|--------------|----------------------------|
| Placebo | 47.6 | (40.0, 55.2) |
| Pregabalina 300 | 68.1 | (60.9, 75.3) |
| Pregabalina 450 | 77.8 | (71.5, 84.0) |
| Pregabalina 600 | 66.1 | (59.1, 73.1) |

Estudio 2. En este estudio aleatorizado de retiro, se comparó la pregabalina con el placebo. Los pacientes se titularon durante un periodo de 6 semanas de tratamiento abierto de optimización de dosis hasta una dosis diaria total de 300 mg, 450 mg o 600 mg. Se consideró a los pacientes como respondedores si 1) tenían una reducción de al menos el 50% del dolor (V:AS) y 2) calificaron una mejoría general del PGIC como “muy mejorado” o “mucho muy mejorado”. Los que respondieron al tratamiento se aleatorizaron después en una fase de tratamiento doble ciego a la dosis alcanzada en la fase abierta o a placebo. Los pacientes se trataron hasta por 6 meses después de la aleatorización. La eficacia se evaluó mediante el tiempo para perder la respuesta terapéutica definida como 1) una reducción menor del 30% del dolor (VAS) desde el inicio de tratamiento abierto y durante dos visitas consecutivas de la fase doble ciega o 2) empeoramiento de los síntomas de la fibromialgia que necesitaran un tratamiento alternativo. Cincuenta y cuatro por ciento de los pacientes pudieron titularse hasta una dosis efectiva y tolerable de pregabalina durante la fase abierta de 6 semanas. De los pacientes que entraron a la fase de tratamiento aleatorizado asignados a permanecer con la pregabalina, el 38% de los

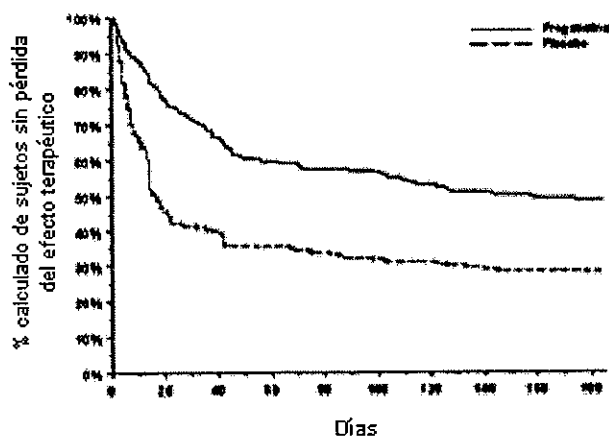
pacientes completaron las 26 semanas de tratamiento *versus* el 19% de los pacientes tratados con el placebo.

Al considerar el regreso del dolor o el retiro debido a eventos adversos como pérdida de respuesta, el tratamiento con la pregabalina resultó en un mayor tiempo para la pérdida de la respuesta terapéutica que el tratamiento con el placebo. Cincuenta y tres por ciento de los pacientes tratados con la pregabalina en comparación con el 33% de los pacientes tratados con el placebo permanecieron con el medicamento del estudio y mantuvieron una respuesta terapéutica hasta la semana 26 del estudio. El tratamiento con la pregabalina también resultó en un mayor tiempo para la pérdida de la respuesta con base al FIQ¹ y un mayor tiempo para la pérdida de la evaluación general del estado del paciente medido por el PGIC².

¹ El tiempo para el empeoramiento del FIQ se definió como el tiempo para el incremento en 1 punto desde la evaluación inicial doble ciega en cada una de las subescalas y un incremento de 5 puntos desde la evaluación inicial doble ciega de la puntuación total de FIQ.

² El tiempo para la falta de mejoría de PGIC se definió como el tiempo para las evaluaciones PGIC que indicaran menos mejoría que "muy mejorado".

Figura 9. Tiempo para la pérdida de la respuesta terapéutica, estudio 2 de fibromialgia (análisis de Kaplan-Meier)



14.5 Manejo del dolor neuropático asociado con lesión de la médula espinal

No procede.

Número de la versión: 1.0
 Fecha de la versión: 13-Feb-2013

Página 47 de 56
 Pregabalina
 Winthrop Cali

15.0 REFERENCIA

Ver al final de esta información para prescribir.

16.0 CÓMO SE SUMINISTRA/ALMACENAMIENTO Y MANEJO

La pregabalina se suministra en cápsulas de gelatina dura de 75 mg, 150 mg y 300 mg en cajas de 28 cápsulas.

Las cápsulas de 75 mg tienen una tapa gris y el cuerpo de color azul que contiene un polvo blanco fino.

Las cápsulas de 150 mg tienen una tapa blanca, el cuerpo de color blanco y contienen un polvo blanco fino.

Las cápsulas de 300 mg tienen una tapa morada, cuerpo morado y contienen un polvo fino blanco.

Consérvese a una temperatura menor de 30°C, protegido de la humedad y de la luz.

Manténgase fuera del alcance de los niños.

17.0 INFORMACIÓN PARA ASESORAR AL PACIENTE

17.1 Guía de medicación

Informe a los pacientes que se encuentra disponible una Guía de medicación e instrúyalos a leerla antes de tomar la pregabalina. Instruya a los pacientes a tomar la pregabalina solamente como se les indique.

17.2 Angioedema

Informe a los pacientes que la pregabalina puede causar angioedema, con inflamación de la cara, la boca (labios, encías y lengua) y cuello (laringe y faringe) que puede causar compromiso respiratorio que amenace la vida. Instruya a los pacientes a discontinuar la pregabalina y buscar atención médica inmediata si presentan estos síntomas (ver Advertencias y precauciones [5.1]).

17.3 Hipersensibilidad

Número de la versión: 1.0
Fecha de la versión: 13-Feb-2013

Página 48 de 56
Pregabalina
Winthrop Cali

Informe a los pacientes que la pregabalina se ha asociado con reacciones de hipersensibilidad como sibilancias, disnea, erupciones cutáneas, ronchas y ampollas. Instruya a los pacientes a discontinuar la pregabalina y buscar atención médica inmediatamente, si presentan estos síntomas (ver Advertencias y precauciones [5.2]).

17.4 Pensamientos y conducta suicida

Los pacientes, sus cuidadores y sus familias deben ser informados de que los medicamentos antiepilépticos, incluyendo la pregabalina, pueden aumentar el riesgo de pensamientos y de conducta suicida, y deben ser informados de la necesidad de estar alertas de la aparición o empeoramiento de síntomas de depresión, cualquier cambio inusual del ánimo o del comportamiento o la aparición de pensamientos o conductas suicidas o de pensamientos sobre auto dañarse. Se deben reportar los comportamientos de preocupación inmediatamente al médico (ver Advertencias y precauciones [5.4]).

17.5 Mareo y somnolencia

Informe a los pacientes que la pregabalina puede causar mareo, somnolencia, visión borrosa y otros signos y síntomas del SNC. De acuerdo a esto, recomiende a sus pacientes no manejar, operar maquinaria compleja o realizar cualquier actividad peligrosa hasta que hayan ganado suficiente experiencia con la pregabalina para medir si se afecta adversamente su desempeño mental, visual y/o motor (ver Advertencias y precauciones [5.6]).

17.6 Ganancia de peso y edema

Informe a sus pacientes que la pregabalina puede causar edema y ganancia de peso. Recomendé a sus pacientes que el tratamiento concomitante con la pregabalina y los agentes antidiabéticos tiazolidinedionas pueden causar un efecto aditivo sobre el edema y la ganancia de peso. En los pacientes con enfermedades cardíacas previas, esto puede aumentar el riesgo de insuficiencia cardíaca (ver Advertencias y precauciones [5.5 y 5.7]).

17.7 Descontinuación abrupta o rápida

Recomiende a los pacientes tomar la pregabalina como se les indica. La descontinuación abrupta o rápida puede resultar en insomnio, náusea, dolor de cabeza, ansiedad, hiperhidrosis o diarrea (ver Advertencias y precauciones [5.8]).

17.8 Efectos oftalmológicos

Número de la versión: 1.0

Fecha de la versión: 13-Feb-2013

Página 49 de 56

Pregabalina

Winthrop Cali

Informe a los pacientes que la pregabalina puede causar alteraciones visuales. Informe a los pacientes que si se presentan cambios en la visión, deben notificar a sus médicos (ver Advertencias y precauciones [5.10]).

17.9 Elevaciones de la creatina cinasa

Instruya a los pacientes a reportar inmediatamente el dolor, hipersensibilidad o debilidad muscular inexplicables, particularmente si se acompañan de malestar o fiebre (ver Advertencias y precauciones [5.11]).

17.10 Depresores del SNC

Informe a los pacientes que requieran tratamiento con depresores del sistema nervioso central como los opioides o las benzodiacepinas que pueden presentar efectos colaterales del SNC aditivos, como somnolencia (ver Advertencias y precauciones [5.6] e Interacciones medicamentosas [7]).

17.11 Alcohol

Recomiende a los pacientes evitar el consumo de alcohol mientras tomen la pregabalina, debido a que esta puede potenciar las alteraciones de las habilidades motoras y los efectos sedantes del alcohol.

17.12 Uso en el embarazo

Instruya a los pacientes a notificar a sus médicos si se embarazan o pretenden embarazarse durante el tratamiento y notificar a su médico se están amamantando o pretenden amamantar durante el tratamiento (ver Uso en poblaciones específicas [8.1] y [8.3]).

17.13 Fertilidad masculina

Informe a los hombres que se estén tratando con la pregabalina y que planean ser padres del riesgo potencial de teratogenicidad mediada por el hombre. En los estudios preclínicos en las ratas, la pregabalina se asoció a un riesgo elevado de teratogenicidad mediada por los machos. No se conoce la importancia clínica de este hallazgo (ver Toxicología no clínica [13.1]).

17.14 Dermatopatía

Instruya a los pacientes diabéticos que pongan atención particular a la integridad de la piel mientras se estén tratando con la pregabalina. Algunos

Número de la versión: 1.0

Fecha de la versión: 13-Feb-2013

Página 50 de 56

Pregabalina
Winthrop Cali

animales tratados con la pregabalina desarrollaron úlceras, aunque no se observó ningún incremento de la incidencia de lesiones asociadas a la pregabalina en los estudios clínicos (ver Toxicología no clínica [13.2]).

GUÍA DE MEDICACIÓN

Pregabalina Cápsulas

Lea esta Guía de medicación antes de que comience a tomar la pregabalina y cada vez que resurta la receta. Puede haber información nueva. Esta información no sustituye la plática con su médico sobre su enfermedad o su tratamiento. Si tiene cualquier pregunta sobre la pregabalina, pregunte a su médico.

¿Cuál es la información más importante que debo saber sobre la pregabalina?

La pregabalina puede causar efectos colaterales graves incluyendo:

- Reacciones alérgicas graves, que amenacen la vida
- Pensamientos o acciones suicidas
- Inflamación de las manos, piernas y pies
- Mareo y somnolencia

Estos efectos colaterales serios se describen a continuación:

1. Reacciones alérgicas graves que amenacen la vida

Deje de tomar la pregabalina y llame a su médico inmediatamente si usted tiene cualquiera de estos signos de una reacción alérgica:

- Inflamación de la cara, boca, labios, encías, lengua, garganta o cuello
- Problemas para respirar
- Erupciones cutáneas, ronchas o ampollas

2. Como otras medicinas contra la epilepsia, la pregabalina puede causar pensamientos o acciones suicidas en un número muy pequeño de personas, cerca de 1 en 500.

Llame a su médico inmediatamente si usted tienen cualquiera de estos síntomas, especialmente si son nuevos, empeoran o le preocupan:

- Pensamientos sobre suicidarse o morir
- Intentos de suicidarse
- Depresión nueva o empeorada
- Ansiedad nueva o empeorada

Número de la versión: 1.0
Fecha de la versión: 13-Feb-2013

Página 51 de 56
Pregabalina
Winthrop Cali

- Sentirse agitado o inquieto
- Ataques de pánico
- Problemas para dormir (insomnio)
- Irritabilidad nueva o empeorada
- Actuar agresivamente, sentirse enojado o violento
- Actuar con impulsos peligrosos
- Aumento extremo de la actividad o para hablar (manía)
- Otros cambios inusuales del comportamiento o del ánimo

Si usted tiene pensamientos o acciones suicidas, no deje de tomar la pregabalina sin hablar primero con su médico.

- Dejar de tomar la pregabalina repentinamente puede causar problemas graves.
- Los pensamientos o las acciones suicidas pueden estar causados por otras cosas que no sean las medicinas. Si tiene pensamientos o acciones suicidas, su médico puede buscar otras causas.

¿Cómo puedo detectar tempranamente los síntomas y acciones suicidas?

- Ponga atención a cualquier cambio, especialmente cambios súbitos del humor, comportamiento, pensamientos o sentimientos.
- Acuda a todas sus visitas de seguimiento con su médico como esté programado
- Llame a su médico entre las visitas como sea necesario, especialmente si usted está preocupado por sus síntomas.

3. Inflamación de sus manos, piernas o pies. Esta inflamación puede ser un problema grave en las personas con problemas del corazón.

4. Mareo y somnolencia. No maneje automóviles, no trabaje con máquinas ni haga otras actividades hasta que no sepa como la pregabalina lo afecta. Pregunte a su médico sobre cuando estaría bien realizar estas actividades.

¿Qué es la pregabalina?

La pregabalina es una medicina de venta con receta usada en adultos de 18 años de edad y mayores para tratar:

- Dolor de los nervios dañados (dolor neuropático) que se presenta con la diabetes
- Dolor de los nervios dañados (dolor neuropático) después de la curación del herpes zoster

Número de la versión: 1.0
Fecha de la versión: 13-Feb-2013

Página 52 de 56
Pregabalina
Winthrop Cali

- Convulsiones parciales cuando se toma con otras medicinas para las convulsiones
- Fibromialgia (dolor en todo el cuerpo)

La pregabalina no se ha estudiado en niños menores de 18 años de edad.

¿Quién no debe tomar la pregabalina?

No tome la pregabalina si es alérgico a esta o a cualquiera de los ingredientes del medicamento.

Vea “¿Cuál es la información más importante que debo saber sobre la pregabalina?” para obtener una lista de los signos de una reacción alérgica.

Vea al final de este folleto la lista completa de ingredientes de este medicamento.

¿Qué debo decirle a mi médico antes de tomar la pregabalina?

Antes de tomar la pregabalina, informe a su médico sobre todas sus enfermedades, incluyendo:

- Si tiene o ha tenido depresión, problemas del ánimo o pensamientos o conductas suicidas
- Tiene problemas de los riñones o se dializa
- Tiene problemas del corazón, incluyendo insuficiencia cardíaca
- Tiene problemas de sangrados o cuenta baja de plaquetas
- Ha abusado de medicamentos de venta con receta, drogas o alcohol en el pasado
- Ha tenido inflamación en su cara, boca, lengua, labios, encías, cuello o garganta (angioedema)
- Planea tener un niño. Los estudios en animales han mostrado que la pregabalina hizo menos fértiles a los machos animales y causaron cambios en los espermatozoides. También, en estudios en animales, se observaron defectos al nacimiento en las crías de los animales machos tratados con la pregabalina. No se sabe si estos problemas puedan ocurrir en las personas que toman la pregabalina.
- **Está embarazada o planea embarazarse. No se sabe si la pregabalina dañará a su bebé no nacido.** Usted y su médico deben decidir si debe tomar la pregabalina mientras está embarazada. Si se embaraza mientras toma la pregabalina, hable con su médico.

- **Está amamantando. No se sabe si la pregabalina pasa a su leche materna y se puede dañar a su bebé.** Usted y su médico deben discutir si usted debe tomar la pregabalina o si amamantará, pero no debe hacer ambos.

Informe a su médico sobre todas las medicinas que toma, incluyendo las de venta con receta, venta sin receta, medicinas, vitaminas o productos naturistas. La pregabalina y otras medicinas pueden afectarse mutuamente y causar efectos colaterales. Especialmente, informe a su médico si toma:

- Inhibidores de la enzima convertidora (ECA), que se utilizan para tratar muchas enfermedades, incluyendo la presión arterial alta. Usted puede tener una mayor probabilidad de inflamación y ronchas si estas medicinas se toman con la pregabalina. Vea “¿Cuál es la información más importante que debo saber sobre la pregabalina?”
- Rosigitazona, metformina y rosiglitazona o pioglitazona para la diabetes. Usted podría tener una mayor probabilidad de ganar peso o de que se inflamen sus manos o sus pies si estas medicinas se toman con la pregabalina. Vea “¿Cuáles son los efectos colaterales posibles de la pregabalina?”
- Cualquier medicamento narcótico (como la oxycodona), tranquilizantes o medicinas para la ansiedad (como el lorazepam). Usted podría tener una mayor probabilidad de tener mareo o somnolencia, si estas medicinas se toman con la pregabalina.
- Cualquier medicina que le haga tener sueño

Conozca las medicinas que toma. Mantenga una lista de ellas con usted para mostrarlas a su médico cada vez que le recete una medicina nueva. No comience a tomar ninguna medicina nueva sin hablar con su médico.

¿Cómo debo tomar la pregabalina?

- Tome la pregabalina exactamente como se lo haya indicado su médico. Su médico le dirá cuanta pregabalina tomar y cuando tomarla. Tome la pregabalina a la misma hora todos los días.
- La pregabalina puede tomarse con o sin alimentos
- Su médico puede cambiar su dosis. No cambie su dosis sin hablar con su médico.
- No deje de tomar la pregabalina sin hablar con su médico. Si deja de tomar la pregabalina súbitamente usted podría tener dolor de cabeza, náusea, diarrea, problemas para dormir, aumento de la sudoración o podría sentirse ansioso. Si usted tiene epilepsia y deje de tomar la pregabalina de repente, podría tener convulsiones más frecuentemente.

Número de la versión: 1.0
Fecha de la versión: 13-Feb-2013

Página 54 de 56
Pregabalina
Winthrop Cali

Hable con su médico sobre como dejar de tomar la pregabalina lentamente.

- Si se le olvida una dosis, tómela tan pronto se acuerde. Si casi es hora de su siguiente dosis, salte la dosis olvidada. Tome la siguiente dosis a la hora regular. **No tome dos dosis al mismo tiempo.**
- Si toma más pregabalina de la indicada, llame inmediatamente a su médico o acuda al hospital más cercano.

¿Qué debo evitar mientras tome la pregabalina?

- No maneje automóviles, no opere maquinaria ni realice otras actividades peligrosas hasta que sepa cómo lo afecta la pregabalina.
- No tome bebidas alcohólicas mientras toma la pregabalina. La pregabalina y el alcohol pueden afectarse mutuamente y aumentar los efectos colaterales como la somnolencia y el mareo.

¿Cuáles son los efectos colaterales posibles de la pregabalina?

La pregabalina puede causar efectos colaterales graves incluyendo:

- Vea “¿Cuál es la información más importante que debo saber sobre la pregabalina?”
- **Problemas musculares, dolor muscular, debilidad o molestia.** Si tiene estos síntomas, especialmente si se siente enfermo o tiene fiebre, llame a su médico inmediatamente.
- **Problemas con su vista, incluyendo visión borrosa.** Llame a su médico si tiene cualquier cambio de su vista.
- **Ganancia de peso.** Si tiene diabetes, la ganancia de peso puede afectar el manejo de su diabetes. La ganancia de peso también puede ser un problema grave para las personas con problemas del corazón.
- **Sentirse eufórico**

Los efectos colaterales más comunes con la pregabalina son:

- Mareo
- Visión borrosa
- Ganancia de peso
- Somnolencia
- Problemas para concentrarse
- Inflamación de las manos y de los pies
- Boca seca

La pregabalina causó úlceras en los estudios en animales. Las úlceras en la piel no sucedieron en los estudios realizados en personas. Si usted tiene

diabetes, usted deberá poner atención a su piel mientras toma la pregabalina e informar a su médico sobre cualquier úlcera o problema de la piel.

Informe a su médico sobre cualquier efecto colateral que le moleste o que no desaparezca.

Estos no son todos los efectos colaterales posibles de la pregabalina. Para obtener más información, pregunte a su médico.

Llame a su médico para obtener recomendaciones sobre los efectos colaterales.

¿Cómo debo almacenar la pregabalina?

- Guarde el medicamento a temperatura menor de 30°C, protegido de la humedad y de la luz.
- Deseche de manera segura el medicamento que se haya vencido o que no se vaya a usar
- **Mantenga la pregabalina y todas las medicinas fuera del alcance de los niños**

Información general sobre la pregabalina

Algunas veces, las medicinas se recetan para propósitos que no están enlistados en las Guías de medicación. No utilice la pregabalina para alguna enfermedad para la que no está indicada. No se de pregabalina a otras personas, incluso si tienen los mismos síntomas que usted. Esto puede dañarlas.

Esta Guía de medicación resume la información más importante sobre la pregabalina. Si usted desea obtener más información, hable con su médico. También puede pedir a su médico la información sobre la pregabalina que está escrita para los profesionales de la salud.

¿Cuáles son los ingredientes de este medicamento?

Ingrediente activo: pregabalina.

Ingredientes inactivos: lactosa, almidón pregelatinizado y talco.

18.0 REFERENCIA

U.S. Department of Health and Human Services. FDA Online Label Repository.