

PREGABALINA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Pregabalina 75 mg
Pregabalina 150 mg
Pregabalina 300 mg

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Pregabilina 75 mg: Cada cápsula contiene Pregabilina 75 mg
Pregabalina 150 mg: Cada cápsula contiene Pregabalina 150 mg
Pregabalina 300 mg: Cada cápsula contiene Pregabalina 300 mg

Excipientes:

Pregabalina contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa, no deben tomar este medicamento.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Pregabalina 75 mg y 150 mg se presentan como cápsulas de gelatina dura.

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

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

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Dolor neuropático

Pregabalina está indicado en el tratamiento del dolor neuropático periférico y central en adultos.

Epilepsia

Coadyuvante de convulsiones parciales, con o sin generalización secundaria en pacientes a partir de los 12 años de edad.

Trastorno de ansiedad generalizada

Pregabalina está indicado en el tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada (TAG).

4.2. Posología y forma de administración

Forma de administración

Pregabalina se administra únicamente por vía oral y se puede tomar con o sin alimentos.

Posología

El rango de dosis es de 150 a 600 mg al día, dividiendo su administración en dos o tres tomas.

Dolor neuropático

El tratamiento con pregabalina se puede comenzar con una dosis de 150 mg al día, que se puede administrar dividida en dos o tres tomas. En función de la respuesta y tolerabilidad individual de cada paciente, la dosis se puede incrementar hasta 300 mg al día después de un intervalo de 3 a 7 días, y si fuese necesario, hasta una dosis máxima de 600 mg al día después de un intervalo adicional de 7 días.

Epilepsia

El tratamiento con pregabalina se puede iniciar con una dosis de 150 mg al día, que se puede administrar dividida en dos o tres tomas. En función de la respuesta y tolerabilidad individual de cada paciente, la dosis se puede incrementar a 300 mg al día después de una semana. La dosis máxima que se puede alcanzar, después de una semana adicional, es de 600 mg al día.

Trastorno de ansiedad generalizada

El rango de dosis es de 150 a 600 mg al día, dividiendo su administración en dos o tres tomas. Se debe reevaluar de forma periódica la necesidad del tratamiento.

El tratamiento con pregabalina se puede iniciar con una dosis de 150 mg al día. En función de la respuesta y tolerabilidad individual de cada paciente, la dosis se puede incrementar a 300 mg al día después de una semana. Tras una semana adicional, la dosis se puede incrementar a 450 mg al día. La dosis máxima que se puede alcanzar, después de una semana adicional, es de 600 mg al día.

Interrupción del tratamiento con pregabalina

De acuerdo con la práctica clínica, si se tiene que interrumpir el tratamiento con pregabalina se debe hacer de forma gradual durante un periodo mínimo de 1 semana independientemente de la indicación (ver secciones 4.4 y 4.8).

Pacientes con insuficiencia renal

La pregabalina se elimina del sistema circulatorio principalmente por excreción renal como fármaco inalterado. Dado que el aclaramiento plasmático de pregabalina es directamente proporcional al aclaramiento de creatinina (ver sección 5.2), la reducción de la dosis en pacientes con la función renal alterada se deberá realizar de forma individualizada de acuerdo al aclaramiento de creatinina (Acr), tal y como se indica en la Tabla 1, que se ha determinado usando la fórmula siguiente:

$$Acr \text{ (mL/min)} = \left[\frac{1,23 \times [140 - edad(\text{años}) \times peso(\text{Kg})]}{\text{creatinina sérica } (\mu\text{mol/L})} \right] (\times 0,85 \text{ si se trata de una mujer})$$

La pregabalina se elimina del plasma de forma eficaz mediante hemodiálisis (50 % del fármaco en 4 horas). En pacientes sometidos a hemodiálisis, se debe ajustar la dosis diaria de pregabalina según su función renal. Además de la dosis diaria, después de cada sesión de 4 horas de hemodiálisis se debe administrar de forma inmediata una dosis complementaria (véase Tabla 1).

Tabla 1. Ajuste de dosis de pregabalina de acuerdo a la función renal

Aclaramiento de creatinina (Acr) (mL/min)	Dosis diaria de pregabalina*		Posología
	Dosis inicial (mg/día)	Dosis máxima (mg/día)	
≥ 60	150	600	DVD o TVD
≥ 30 - < 60	75	300	DVD o TVD
≥ 15 - < 30	25 – 50	100	UDV o DVD
< 15	25	75	UVD
Dosis complementarias tras las hemodiálisis			
	25	100	Dosis única+

TVD = Tres veces al día

DVD = Dos veces al día

UVD = Una vez al día

* La dosis diaria total (mg/día) se debe dividir en las tomas indicadas en la posología para obtener los mg/dosis adecuados

+ La dosis complementaria es una única dosis adicional.

Pacientes con insuficiencia hepática

No se requiere ajuste de la dosis en pacientes con la función hepática alterada (ver sección 5.2).

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Pregabalina en niños menores de 12 años ni en adolescentes (de 12 a 17 años de edad). No hay datos disponibles.

Población de pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años de edad)

Los pacientes de edad avanzada pueden necesitar una reducción de la dosis de pregabalina debido a la disminución de la función renal (ver Pacientes con alteración renal).

Consulte a su médico o farmacéutico si tiene alguna duda sobre la administración.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad conocida al principio activo o a cualquiera de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Pacientes diabéticos

De acuerdo a la práctica clínica, ciertos pacientes diabéticos que ganen peso durante el tratamiento con pregabalina, pueden precisar un ajuste de los medicamentos hipoglucemiantes.

Reacciones de hipersensibilidad

Se han notificado casos de reacciones de hipersensibilidad, incluyendo casos de angioedema. Si aparecen síntomas de angioedema, como son tumefacción facial, perioral o de las vías respiratorias superiores, se debe suspender inmediatamente el tratamiento con pregabalina.

Mareos, somnolencia, pérdida de conocimiento, confusión y deterioro mental

El tratamiento con pregabalina se ha asociado a mareos y somnolencia, lo cual podría incrementar los casos de lesiones accidentales (caídas) en la población anciana. Asimismo se han notificado casos de pérdida de conocimiento, confusión y deterioro mental. Por tanto, se debe aconsejar a los pacientes que tengan precaución hasta que se familiaricen con los potenciales efectos del medicamento.

Efectos relacionados con la visión

Se han notificado reacciones adversas visuales incluyendo pérdida de visión, visión borrosa u otros cambios de agudeza visual, muchos de los cuales son transitorios. La suspensión del tratamiento con pregabalina puede resolver o mejorar estos síntomas visuales.

Insuficiencia renal

Se han notificado casos de insuficiencia renal, de los cuales algunos revierten con la interrupción del tratamiento con pregabalina.

Retirada de la medicación antiepiléptica concomitante

No hay datos suficientes que permitan suprimir la medicación antiepiléptica concomitante, tras alcanzar el control de las crisis con pregabalina en el tratamiento combinado, para lograr la monoterapia con pregabalina.

Síntomas de retirada

En algunos pacientes se han observado síntomas de retirada tras la interrupción del tratamiento con pregabalina tanto a corto como a largo plazo. Se han mencionado los siguientes acontecimientos: insomnio, dolor de cabeza, náuseas, ansiedad, diarrea, síndrome gripal, nerviosismo, depresión, dolor, convulsiones, hiperhidrosis y mareos. Se debe informar al paciente sobre esto al inicio del tratamiento. Durante el tratamiento con pregabalina, o al poco tiempo de interrumpir el tratamiento con la misma, pueden aparecer convulsiones, incluyendo estatus epiléptico y convulsiones de tipo gran mal. Con respecto a la interrupción del tratamiento de pregabalina a largo plazo, la información disponible sugiere que la incidencia y gravedad de los síntomas de retirada pueden estar relacionadas con la dosis.

Insuficiencia cardíaca congestiva

Se han notificado casos de insuficiencia cardíaca congestiva en algunos pacientes en tratamiento con pregabalina. Estas reacciones se observan sobre todo en pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años) con función cardiovascular comprometida y tratados con pregabalina en la indicación de tratamiento del dolor neuropático. Pregabalina debe utilizarse con precaución en este tipo de pacientes. Estas reacciones pueden revertir tras la suspensión del tratamiento.

Tratamiento del dolor neuropático central debido a lesión de la médula espinal

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

Pensamientos y comportamientos suicidas

Se han notificado casos de pensamientos y comportamientos suicidas en pacientes tratados con medicamentos antiepilépticos en distintas indicaciones. Un metanálisis de ensayos clínicos controlados con placebo, aleatorizados, con fármacos antiepilépticos, ha mostrado también un pequeño aumento del riesgo de pensamientos y comportamientos suicidas. Se desconoce el mecanismo por el que se produce este riesgo, y los datos disponibles no excluyen la posibilidad de un incremento del riesgo con pregabalina.

Por tanto, los pacientes deben ser monitorizados para detectar signos de pensamientos y comportamientos suicidas, y debe considerarse el tratamiento adecuado. Se debe aconsejar a los pacientes (y a sus cuidadores) que consulten a su médico si aparecen pensamientos y comportamientos suicidas.

La pregabalina debe utilizarse con precaución en pacientes con antecedentes psicóticos. Se recomienda el control permanente por parte del especialista.

Disminución de la funcionalidad del tracto gastrointestinal inferior

Se han notificado casos relacionados con la disminución de la funcionalidad del tracto gastrointestinal inferior (ej. obstrucción intestinal, íleo paralítico, estreñimiento) al administrarse pregabalina conjuntamente con medicamentos con potencial para producir estreñimiento, como los analgésicos

opioides. En caso de que se vayan a administrar en combinación pregabalina y opioides, debe considerarse la utilización de medidas para evitar el estreñimiento (especialmente en mujeres y pacientes de edad avanzada).

Potencial de abuso

Se han notificado casos de abuso. Se debe tener precaución en pacientes con antecedentes de abuso de sustancias, y los pacientes han de ser monitorizados para detectar síntomas de abuso con pregabalina.

Encefalopatía

Se han notificado casos de encefalopatía, mayoritariamente en pacientes con enfermedades subyacentes que podrían haber provocado la encefalopatía.

Excipientes

Pregabalina contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa, no deben tomar este medicamento.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Dado que la pregabalina se excreta principalmente inalterada en orina, experimenta un metabolismo insignificante en humanos (<2% de la dosis recuperada en orina en forma de metabolitos), no inhibe el metabolismo de fármacos *in vitro* y no se une a proteínas plasmáticas, no es probable que produzca interacciones farmacocinéticas o sea susceptible a las mismas.

Estudios in vivo y análisis farmacocinético de la población

En consecuencia, en los estudios *in vivo*, no se observaron interacciones farmacocinéticas relevantes desde el punto de vista clínico entre pregabalina y fenitoína, carbamazepina, ácido valproico, lamotrigina, gabapentina, lorazepam, oxicodona o etanol. El análisis farmacocinético de la población indica que los antidiabéticos orales, diuréticos, insulina, fenobarbital, tiagabina y topiramato, no presentan un efecto clínicamente importante sobre el aclaramiento de pregabalina.

Anticonceptivos orales, noretisterona y/o etinilestradiol

La administración de pregabalina junto con anticonceptivos orales como noretisterona y/o etinilestradiol, no influye en la farmacocinética en el estado de equilibrio de ninguna de estas sustancias.

Medicamentos que influyen en el SNC

La pregabalina puede potenciar los efectos del etanol y del lorazepam. Se han notificado casos de insuficiencia respiratoria y coma en pacientes en tratamiento con pregabalina y otros medicamentos depresores del SNC. Pregabalina parece tener un efecto aditivo en la alteración de la función cognitiva y motora causada por oxicodona.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil/Anticoncepción en hombre y mujeres

Las mujeres en edad fértil deben utilizar un método anticonceptivo eficaz, al desconocerse el riesgo potencial en la reproducción humana.

Embarazo

No existen datos suficientes sobre la utilización de pregabalina en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo en seres humanos.

Pregabalina no debería utilizarse durante el embarazo excepto si fuese claramente necesario (si el beneficio para la madre es claramente superior al riesgo potencial para el feto).

Lactancia

Se desconoce si pregabalina se excreta en la leche materna humana; sin embargo, está presente en la leche de las ratas. Por lo tanto, no se recomienda la lactancia materna durante el tratamiento con pregabalina.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Pregabalina sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas puede ser reducida o moderada. Pregabalina puede causar mareos y somnolencia por lo que puede afectar la capacidad de conducir o para utilizar máquinas. Se aconseja a los pacientes que no conduzcan, manejen maquinaria pesada o realicen otras actividades potencialmente peligrosas hasta que se sepa si este medicamento afecta su capacidad para realizar estas actividades.

4.8. Reacciones adversas

Las reacciones adversas más frecuentes en pacientes bajo tratamiento con pregabalina son mareos y somnolencia.

En la tabla siguiente se relacionan todas las reacciones adversas ordenadas por sistema y frecuencia [muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)].

Las reacciones adversas enumeradas también pueden estar relacionadas con la enfermedad subyacente y/o con la medicación que se administra al mismo tiempo.

En el tratamiento del dolor neuropático central debido a lesión de la médula espinal la incidencia de reacciones adversas en general, reacciones adversas a nivel del SNC y especialmente somnolencia es mayor (ver sección 4.4).

Muy Frecuentes	Frecuentes	Poco Frecuentes	Raras
<i>Infecciones e infestaciones</i>			
	Nasofaringitis		
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>			
		Neutropenia	
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>			
		Hipersensibilidad	Angioedema, reacción alérgica
<i>Trastornos del metabolismo y la nutrición</i>			
	Aumento de apetito	Anorexia, hipoglucemia	
<i>Trastornos psiquiátricos</i>			

	Euforia, confusión, irritabilidad, desorientación, insomnio, líbido disminuida.	Alucinaciones, crisis de angustia, inquietud, agitación, depresión, estado de ánimo depresivo, estado de ánimo elevado, agresión, cambios del estado de ánimo, despersonalización, dificultad de expresión, sueños anormales, líbido aumentada, anorgasmia, apatía.	Desinhibición
Trastornos del sistema nervioso			
Mareos, somnolencia, cefalea	Ataxia, coordinación anormal, temblor, disartria, amnesia, alteración de la memoria, alteración de la atención, parestesia, hipoestesia, sedación, alteración del equilibrio, letargo.	Síncope, estupor, mioclonos, pérdida de conciencia, hiperactividad psicomotora, discinesia, mareo postural, temblor de intención, nistagmo, trastorno cognitivo, deterioro mental, trastorno del habla, hiporreflexia, hiperestesia, sensación de ardor, ageusia, malestar general.	Convulsiones, parosmia, hipocinesia, disgrafía
Trastornos oculares			
	Visión borrosa, diplopía	Pérdida de la visión periférica, alteración de la visión, hinchazón ocular, defecto del campo visual, agudeza visual disminuida, dolor ocular, astenopía, fotopsia, ojo seco, aumento del lagrimeo, irritación ocular.	Pérdida de la visión, queratitis, oscilopsia, alteración visual de la percepción de profundidad, midriasis, estrabismo, brillo visual.
Trastornos del oído y del laberinto			
	Vértigo	Hiperacusia	
Trastornos cardiacos			
		Taquicardia, bloqueo auriculoventricular de primer grado, bradicardia sinusal, insuficiencia cardiaca congestiva.	Prolongación del intervalo QT, taquicardia sinusal, arritmia sinusal
Trastornos vasculares			
		Hipotensión, hipertensión, rubefacción, frialdad	

		periférica.	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			
		Disnea, epistaxis, tos, congestión nasal, rinitis, ronquidos, sequedad nasal.	Edema pulmonar, sensación de opresión en la garganta.
Trastornos gastrointestinales			
	Vómitos, náuseas, estreñimiento, diarrea, flatulencia, distensión abdominal, boca seca.	Enfermedad por reflujo gastroesofágico, hipersecreción salival, hipoestesia oral.	Ascitis, pancreatitis, lengua hinchada, disfagia.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			
		Erupción papular, urticaria, hiperhidrosis, prurito.	Síndrome de Stevens Johnson, sudor frío.
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			
	Calambres musculares, artralgia, dolor de espalda, dolor en las extremidades, espasmo cervical.	Hinchazón articular, mialgia, sacudidas musculares, dolor de cuello, rigidez muscular.	Rabdomiolisis
Trastornos renales y urinarios			
		Incontinencia urinaria, disuria.	Insuficiencia renal, oliguria, retención urinaria.
Trastornos del aparato reproductor y de la mama.			
	Disfunción eréctil	Disfunción sexual, eyaculación retardada, dismenorrea, dolor de mama.	Amenorrea, secreción mamaria, aumento de tamaño de la mama, ginecomastia.
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			
	Edema periférico, edema, marcha anormal, caídas, sensación de embriaguez, sensación anormal, fatiga.	Edema generalizado, edema facial, opresión en el pecho, dolor, pirexia, sed, escalofríos, astenia.	
Exporaciones complementarias			
	Aumento de peso	Creatinfosfoquinasa elevada en sangre, alanina aminotransferasa elevada, aspartato aminotransferasa elevada, glucosa elevada en sangre, recuento disminuido de plaquetas, creatinina elevada en sangre, potasio disminuido en sangre, peso disminuido.	Recuento disminuido de leucocitos.

En algunos pacientes se han observado síntomas de retirada tras la interrupción del tratamiento con pregabalina tanto a corto como a largo plazo. Se han mencionado las siguientes reacciones: insomnio, dolor de cabeza, náuseas, ansiedad, diarrea, síndrome gripal, convulsiones, nerviosismo, depresión, dolor, hiperhidrosis y mareos. Se debe informar al paciente sobre esto al inicio del tratamiento.

Con respecto a la interrupción del tratamiento de pregabalina a largo plazo, los datos sugieren que la incidencia y gravedad de los síntomas de retirada pueden estar relacionados con la dosis.

4.9. Sobredosis

Las reacciones adversas más frecuentes cuando se produce una sobredosis por pregabalina, incluyen somnolencia, estado de confusión, agitación e inquietud. En raras ocasiones, se han notificado casos de coma.

El tratamiento de la sobredosis de pregabalina debe incluir medidas generales de soporte y puede incluir hemodiálisis si fuese necesario (ver sección 4.2 Tabla 1).

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antiepilépticos, otros antiepilépticos; código ATC: N03AX16

El principio activo, pregabalina, es un análogo del ácido gamma-aminobutírico (ácido (S)-3-(aminometil)-5-metilhexanoico).

Mecanismo de acción

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

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

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

Distribución

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

Biotransformación

La pregabalina sufre un metabolismo insignificante en humanos. Tras una dosis de pregabalina marcada isotópicamente, aproximadamente el 98% de la radioactividad recuperada en orina procedía de pregabalina inalterada. El derivado N-metilado de pregabalina, metabolito principal de ésta encontrado en orina, representó el 0,9% de la dosis. En estudios preclínicos, no hubo indicios de racemización del S-enantiómero de pregabalina al R-enantiómero.

Eliminación

La pregabalina se elimina del sistema circulatorio principalmente mediante excreción renal como fármaco inalterado. La semivida media de eliminación de pregabalina es de 6,3 horas. El aclaramiento plasmático y el aclaramiento renal de pregabalina son directamente proporcionales al aclaramiento de creatinina (ver sección 5.2 Alteración renal).

Es necesario un ajuste de la dosis en pacientes con la función renal alterada o en hemodiálisis (ver sección 4.2 Tabla 1).

Linealidad/no linealidad

La farmacocinética de pregabalina es lineal en el rango de dosis diaria recomendada. La variabilidad farmacocinética interindividual de pregabalina es baja (<20%). La farmacocinética de dosis múltiples es predecible a partir de los datos obtenidos con dosis única. Por tanto, no es necesario llevar una monitorización rutinaria de las concentraciones plasmáticas de pregabalina.

Género

No existe evidencia que indique que el género tiene influencia clínicamente significativa sobre las concentraciones plasmáticas de pregabalina.

Alteración renal

El aclaramiento de pregabalina es directamente proporcional al aclaramiento de creatinina. Además, la pregabalina se elimina del plasma de forma eficaz mediante hemodiálisis (tras una sesión de hemodiálisis de 4 horas, las concentraciones plasmáticas de pregabalina se reducen aproximadamente al 50%). Dado que la eliminación por vía renal es la principal vía de eliminación, en pacientes con insuficiencia renal es necesaria una reducción de la dosis y una dosis complementaria tras la hemodiálisis (ver sección 4.2 Tabla 1).

Alteración hepática

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

Pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años de edad)

El aclaramiento de pregabalina tiende a disminuir al aumentar la edad. Este descenso en el aclaramiento de pregabalina oral está en relación con el descenso del aclaramiento de creatinina asociado con el aumento de la edad. Podría requerirse una reducción de la dosis de pregabalina en pacientes que tengan la función renal alterada debido a la edad (ver sección 4.2 Tabla 1.)

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

En los estudios convencionales sobre farmacología de seguridad en animales, la pregabalina fue bien tolerada a dosis clínicamente relevantes. En estudios de toxicidad de dosis repetidas en ratas y monos se

observaron efectos en el SNC, incluyendo hipoactividad, hiperactividad y ataxia. Se observó un aumento en la incidencia de atrofia retiniana, observada frecuentemente en ratas albinas ancianas, tras la exposición a largo plazo de pregabalina a exposiciones ≥ 5 veces la exposición media en humanos a la dosis clínica máxima recomendada.

La pregabalina no fue teratógena ni en ratones ni en ratas ni en conejos. Sólo hubo toxicidad fetal en ratas y conejos a exposiciones lo suficientemente por encima de la exposición en humanos. En estudios de toxicidad prenatal/postnatal, la pregabalina indujo toxicidad en el desarrollo de las crías en ratas a exposiciones > 2 veces la exposición máxima recomendada en el hombre.

Únicamente se observaron efectos adversos sobre la fertilidad en ratas macho y hembra a exposiciones por encima de la dosis terapéutica. Los efectos adversos sobre los órganos reproductores masculinos y sobre el esperma fueron de carácter reversible y únicamente se produjeron a exposiciones suficientemente por encima de la dosis terapéutica, o cuando estaban asociados con procesos degenerativos espontáneos de los órganos reproductores masculinos en ratas macho. Por tanto, los efectos fueron considerados de pequeña o nula relevancia clínica.

La pregabalina no es genotóxica de acuerdo a los resultados del conjunto de análisis *in vitro* e *in vivo*.

Se llevaron a cabo estudios de carcinogenicidad a dos años con pregabalina en ratas y ratones. No se observaron tumores en ratas a exposiciones de hasta 24 veces la exposición media en humanos a la dosis clínica máxima recomendada de 600 mg/día. En ratones, a exposiciones similares a la exposición media en humanos, no se detectó aumento en la incidencia de tumores, pero a exposiciones más altas se observó un incremento en la incidencia de hemangiosarcoma. El mecanismo no genotóxico de la formación de tumores inducidos por pregabalina en ratones implica cambios en las plaquetas y una proliferación asociada de células endoteliales. Estos cambios en las plaquetas no estuvieron presentes ni en ratas ni en humanos de acuerdo a los datos clínicos obtenidos a corto y limitado largo plazo. No hay evidencias que sugieran un riesgo relacionado en el hombre.

En ratas jóvenes los tipos de toxicidad no difieren cualitativamente de los observados en las ratas adultas. Sin embargo, las ratas jóvenes son más sensibles. A las exposiciones terapéuticas, hubo evidencia de signos clínicos en el SNC de hiperactividad y bruxismo y algunos cambios en el crecimiento (inhibición pasajera de la ganancia de peso). Se observaron efectos sobre el ciclo estral a 5 veces la exposición terapéutica humana.

Se observó una respuesta reducida al sobresalto acústico en ratas jóvenes 1-2 semanas después de una exposición > 2 veces a la terapéutica humana. Este efecto no se volvió a observar nueve semanas después de la exposición.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Lactosa, almidón pregelatinizado y talco.

6.2. Incompatibilidades

No se han reportado.

6.3. Periodo de validez

24 meses.

No administrar luego de la fecha de expira indicada en el envase.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conserve a temperatura no mayor a 30 °C, protegido de la luz y la humedad.

No administrar si observa el empaque dañado o deteriorado.

Todo medicamento debe conservarse fuera del alcance de los niños.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Pregabalina 75 mg, 150 mg y 300 mg se presenta en blíster de PVC/PVDC transparente.

Las presentaciones comerciales son de 10, 20, 28, 30, 40 o 50 cápsulas. Puede que solamente estén comercializadas algunas presentaciones.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial para su eliminación.

7. FABRICANTE

Sanofi-Aventis de Colombia S.A.

Carrera 9 Nº 30-29, Cali, Valle del Cauca, Colombia.

8. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Winthrop Pharmaceuticals de Colombia S.A.

9. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

30 de Julio de 2014.

10. REFERENCIA

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, Centro de Información Online de Medicamentos de la AEMPS.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos, Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos. Acta No. 33 de 2013.