

**1. NOMBRE DEL PRODUCTO FARMACOLOGICO**

PREGASTAR

Producto Bioequivalente

**2. COMPOSICION CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

Cada cápsula dura contiene 75 mg y 150 mg de Pregabalina.

Excipiente(s) con efecto conocido: Talco, almidón de maíz pregelatinizado, almidón de maíz.

Para la lista completa de excipientes, revise la sección 6.1

**3. FORMA FARMACEUTICA**

Cápsulas

**4. ESPECIFICACIONES CLINICAS****4.1 Indicaciones terapéuticas**

Tratamiento del dolor neuropático en adultos.

Tratamiento coadyuvante de convulsiones parciales, con o sin generalización secundaria, en pacientes mayores de 12 años de edad.

Tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada (TAG) en adultos.

Manejo del síndrome de fibromialgia.

**4.2 Posología y método de administración****Posología**

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

**Dolor neuropático**

El tratamiento con pregabalina se puede comenzar con una dosis de 150 mg al día.

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.

**Fibromialgia**

El rango de dosis usual para la mayoría de los pacientes es de 300 mg a 450 mg por día administrados en 2 dosis divididas. La administración deberá comenzar a 75 mg dos veces por día (150 mg/día) y

puede ser aumentada a 150 mg dos veces por día (300 mg/día) en una semana en base a la eficacia y la tolerabilidad. Los pacientes que no obtengan suficientes beneficios con 300 mg/día pueden tener un aumento adicional a 225 mg dos veces al día (450 mg/día). Si es necesario, en algunos pacientes, en base a la tolerabilidad y respuesta individual, la dosis se puede aumentar al máximo de 600 mg/día después de una semana adicional. Debido a que las reacciones adversas son dosis dependientes, no se recomiendan tratamientos con dosis mayores a 450 mg/día.

### **Epilepsia**

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. 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 actual, si se tiene que interrumpir el tratamiento con pregabalina se deberá 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 ( $Cl_{CR}$ ), tal y como se indica en la Tabla 1, que se ha determinado usando la fórmula siguiente:

$$Cl_{CR} \text{ (ml/min)} = \left[ \frac{1.23 \times [140 - \text{edad (año)}] \times \text{peso (kg)}}{\text{creatinina sérica } (\mu\text{mol/l)}} \right] \text{ (x 0.85 si se trata de una mujer)}$$

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 ( $A_{cr}$ ) (ml/min)	Dosis diaria total de pregabalina*		Posología régimen
	Dosis inicial (mg/día)	Dosis máxima (mg/día)	
$\geq 60$	150	600	DVD o TVD
$\geq 30 - < 60$	75	300	DVD o TVD
$\geq 15 - < 30$	25 – 50	150	UVD o DVD
$< 15$	25	75	UVD
Dosis complementarias luego de hemodiálisis (mg)			
	25	100	Dosis única +

UVD = Una vez al día

DVD = Dos veces al día

TVD = Tres veces al día

\* La dosis diaria total (mg/día) debe ser dividida 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). Los datos actualmente disponibles se describen en las secciones 4.8, 5.1 y 5.2, pero no se puede hacer ninguna recomendación sobre la posología.

#### **Pacientes de edad avanzada**

Los pacientes de edad avanzada pueden precisar una reducción de la dosis de pregabalina debido a la disminución de la función renal (ver sección 5.2).

**Forma de administración**

La pregabalina se puede tomar con o sin alimentos.

La pregabalina se administra únicamente por vía oral.

**4.3 Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo o cualquiera de los excipientes.

**4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo****Pacientes diabéticos**

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

**Reacciones de hipersensibilidad**

Durante el periodo postcomercialización 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. Así mismo se han notificado, durante el periodo postcomercialización, 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**

En ensayos clínicos controlados, una mayor proporción de pacientes tratados con pregabalina, en comparación con aquellos tratados con placebo, notificó visión borrosa que en la mayoría de los casos se resolvió al continuar con el tratamiento. En los ensayos clínicos en los que se llevaron a cabo pruebas oftalmológicas, la incidencia de disminución de la agudeza visual y alteración del campo visual fue mayor en pacientes tratados con pregabalina que en aquellos tratados con placebo; la incidencia de cambios fundoscópicos fue mayor en pacientes tratados con placebo (ver sección 5.1).

Durante el periodo postcomercialización también se han notificado reacciones adversas visuales incluyendo pérdida de visión, visión borrosa u otros cambios de agudeza visual, muchos de los cuales fueron 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 revirtieron 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, sugestivos de dependencia física. 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 pregabalina, pueden aparecer convulsiones, incluyendo estatus epiléptico y convulsiones de tipo gran mal.

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 relacionadas con la dosis.

**Insuficiencia cardíaca congestiva**

Durante la experiencia postcomercialización 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 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 incrementó la incidencia de reacciones adversas en general, reacciones adversas a nivel del SNC y especialmente somnolencia. Esto puede atribuirse a un efecto aditivo debido a los medicamentos concomitantes (p.ej., agentes antiespasmódicos) necesarios para esta patología. Este hecho debe tenerse en cuenta cuando se prescriba pregabalina en estos casos.

**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.

### **Disminución de la funcionalidad del tracto gastrointestinal inferior**

Durante el periodo postcomercialización se han notificado casos relacionados con la disminución de la funcionalidad del tracto gastrointestinal inferior (p. 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).

#### **Uso concomitante con Opioides**

Se recomienda precaución cuando se prescribe pregabalina concomitantemente con opioides debido al riesgo de depresión del SNC (ver sección 4.5). En un estudio de casos y controles de usuarios de opioides, aquellos pacientes que tomaron pregabalina concomitantemente con un opioide tuvieron un mayor riesgo de muerte relacionada con los opioides en comparación con el uso de opioides solos (odds ratio ajustado [aOR], 1.68 [IC 95%, 1.19 - 2.36]). Este mayor riesgo se observó con dosis bajas de pregabalina ( $\leq 300$  mg, aOR 1.52 [IC 95%, 1.04 - 2.22]) y hubo una tendencia a un mayor riesgo con dosis altas de pregabalina ( $> 300$  mg, aOR 2.51 [95 % CI 1.24 - 5.06]).

#### **Depresión respiratoria**

La pregabalina se ha asociado con depresión respiratoria severa. Los pacientes con función respiratoria comprometida, enfermedad respiratoria o neurológica, insuficiencia renal, uso concomitante de depresores del SNC y ancianos pueden tener un mayor riesgo de experimentar esta reacción adversa grave. Los ajustes de dosis pueden ser necesarios en estos pacientes (ver sección 4.2).

### **Uso incorrecto, potencial de abuso o dependencia**

Se han notificado casos de uso incorrecto, abuso o dependencia. Se debe tener precaución en pacientes con antecedentes de abuso de sustancias, y los pacientes han de ser monitorizados para

detectar síntomas de uso incorrecto, abuso o dependencia con pregabalina (se han notificado casos de tolerancia, aumento de la dosis, búsqueda compulsiva de drogas).

### **Mujeres en edad fértil/Anticoncepción**

El uso de pregabalina en el primer trimestre del embarazo puede causar defectos de nacimiento importantes en el feto. Pregabalina no debe usarse durante el embarazo a menos que el beneficio para la madre supera claramente el riesgo potencial para el feto.

Las mujeres en edad fértil deben utilizar anticoncepción durante el tratamiento (ver sección 4.6).

Reacciones adversas cutáneas graves (SCAR, por sus siglas en inglés), que incluyen Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (TEN), que puede ser potencialmente mortal o fatal, rara vez se han notificado en asociación con tratamiento con pregabalina. En el momento de la prescripción los pacientes deben estar advertidos de los signos y síntomas de las reacciones en la piel y ser monitoreados de cerca. Si hay signos y síntomas sugestivos de que aparecen estas reacciones, se debe retirar la pregabalina inmediatamente y se debe considerar un tratamiento adecuado alternativo.

### **Encefalopatía**

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

#### **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 indicó que los antidiabéticos orales, diuréticos, insulina, fenobarbital, tiagabina y topiramato, no presentaban 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 sistema nervioso central**

La pregabalina puede potenciar los efectos del etanol y del lorazepam. Durante la experiencia postcomercialización se han notificado casos de insuficiencia respiratoria, coma y muertes en pacientes en tratamiento con pregabalina y opioides y/u otros medicamentos depresores del sistema nervioso central (SNC). Pregabalina parece tener un efecto aditivo en la alteración de la función cognitiva y motora causada por oxicodona.

#### **Interacciones y pacientes de edad avanzada**

No se realizaron estudios farmacodinámicos específicos de interacción en voluntarios de edad avanzada. Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

#### **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

##### **Mujeres en edad fértil/Anticoncepción**

Las mujeres en edad fértil deben utilizar anticoncepción efectiva durante el tratamiento con pregabalina (ver sección 4.4).

##### **Embarazo**

Estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva (ver sección 5.3).

Se ha demostrado que la pregabalina atraviesa la placenta en ratas (ver sección 5.2). La pregabalina puede cruzar la placenta humana.

No se debe usar pregabalina durante el embarazo a menos que sea claramente necesario (si el beneficio para la madre claramente supera el riesgo potencial para el feto).

##### Malformaciones congénitas mayores

Datos de un estudio observacional nórdico de más de 2700 embarazos expuestos a pregabalina en el primer trimestre mostraron una mayor prevalencia de malformaciones congénitas mayores (MCM) entre la población pediátrica (vivo o mortinatos) expuestos a pregabalina en comparación con la población no expuesta (5,9% frente a 4,1%).

El riesgo de MCM entre la población pediátrica expuesta a la pregabalina en el primer trimestre fue ligeramente superior en comparación con la población no expuesta (prevalencia ajustada razón e intervalo de confianza del 95%: 1,14 (0,96-1,35)), y en comparación con la población expuesta a lamotrigina (1,29 (1,01-1,65)) o a la duloxetina (1,39 (1,07-1,82)).

Los análisis sobre malformaciones específicas mostraron mayor riesgo de malformaciones del sistema nervioso, el ojo, hendiduras orofaciales, malformaciones urinarias y genitales pero los números eran pequeños y las estimaciones imprecisas.

### **Lactancia**

Pregabalina se excreta en la leche materna (ver sección 5.2). No se conoce el efecto de pregabalina en recién nacidos/lactantes. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

### **Fertilidad**

No hay datos clínicos sobre el efecto de pregabalina sobre la fertilidad de la mujer.

En un ensayo clínico realizado para evaluar el efecto de pregabalina sobre la movilidad de los espermatozoides se expuso a varones sanos a dosis de pregabalina de 600 mg/día. Después de 3 meses de tratamiento, no se observaron efectos sobre la movilidad de los espermatozoides.

Un estudio de fertilidad realizado en ratas hembra ha mostrado efectos adversos sobre la reproducción. Estudios de fertilidad en ratas macho han mostrado efectos adversos sobre la reproducción y sobre el desarrollo. La relevancia clínica de estos hallazgos se desconoce (ver sección 5.3).

#### **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria**

La influencia de pregabalina sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas puede ser pequeña 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**

El programa clínico de pregabalina incluyó a más de 8.900 pacientes que fueron expuestos a pregabalina, de los que más de 5.600 participaron en ensayos doble ciego controlados con placebo. Las reacciones adversas comunicadas con más frecuencia fueron mareos y somnolencia. Generalmente, las reacciones adversas fueron de intensidad de leve a moderada. En todos los estudios controlados, la tasa de abandono a causa de reacciones adversas fue del 12% para pacientes que estaban recibiendo pregabalina y del 5% para pacientes que recibieron placebo. Las reacciones adversas que con más frecuencia dieron lugar a una interrupción del tratamiento en los grupos tratados con pregabalina fueron mareos y somnolencia.

A continuación se relacionan todas las reacciones adversas, que tuvieron lugar con una incidencia superior a la detectada con placebo y en más de un paciente, 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 se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

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 se incrementó la incidencia de reacciones adversas en general, reacciones adversas a nivel del SNC y especialmente somnolencia (ver sección 4.4).

Las reacciones adversas adicionales notificadas durante la experiencia postcomercialización se incluyen en el siguiente listado en cursiva.

**Infecciones e infestaciones**

*frecuentes:* Nasofaringitis

**Trastornos de la sangre y sistema linfático**

*Poco frecuentes:* Neutropenia

**Trastornos del sistema inmunológico**

*Poco frecuentes:* *Hipersensibilidad*

*Raras:* *Angioedema, reacción alérgica*

**Trastornos del metabolismo y nutrición**

*Frecuentes:* *Aumento del apetito*

*Poco frecuentes:* *Anorexia, hipoglucemia*

**Trastornos psiquiátricos**

*Frecuentes:* Estado de ánimo eufórico, confusión, irritabilidad, desorientación, insomnio, disminución de la libido

*Poco frecuentes:* Alucinaciones, ataques de pánico, inquietud, agitación, depresión, estado de ánimo depresivo, estado de ánimo elevado, agresión, cambios del estado de ánimo, despersonalización, dificultad de expresión, sueños anormales, aumento en la libido, anorgasmia, apatía

*Raras:* Desinhibición

**Trastornos del sistema nervioso**

*Muy frecuentes:* Mareos, somnolencia, dolor de cabeza

*Frecuentes:* Ataxia, coordinación anormal, temblor, disartria, amnesia, alteración de la memoria, alteraciones de la atención, parestesia, hipostesia, sedación, alteración del equilibrio, letargo

*Poco frecuentes:* Síncope, estupor, mioclonos, *pérdida de conciencia*, hiperactividad sicomotora, discinesia, mareo postural, temblor de intención, nistagmo, trastorno cognitivo, *deterioro mental*, alteraciones del habla, hiporreflexia,

hiperestesia, sensación de ardor, ageusia, *malestar general*

*Raras:* Convulsiones, parosmia, hipocinesia, disgrafía, parkinson

**Trastornos oculares**

*Frecuentes:* Visión borrosa, diplopía

*Poco frecuentes:* Pérdida de visión periférica, alteración de la visión, hinchazón ocular, defecto del campo visual, agudeza visual disminuida, dolor ocular, astenopia, fopsia, ojo seco, aumento del lagrimeo, irritación ocular

*Raras:* Pérdida de la visión, queratitis, oscilopsia, alteración visual de la percepción de profundidad, midriasis, estrabismo, brillo visual

**Trastornos del oído y laberinto**

*Frecuentes:* Vértigo

*Poco frecuentes:* Hiperacusia

**Trastornos cardiacos**

*Poco frecuentes:* Taquicardia, bloqueo auriculoventricular de primer grado, bradicardia sinusal, *insuficiencia cardíaca congestiva*

*Raras:* Prolongación del intervalo QT, taquicardia sinusal, arritmia sinusal

**Trastornos vasculares**

*Poco frecuentes:* Hipotensión, hipertensión, sofocos, rubefacción, frialdad periférica

**Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos**

*Poco frecuentes:* Disnea, epistaxis, tos, congestión nasal, rinitis, ronquidos, sequedad nasal

*Raras:* Edema pulmonar, sensación de opresión en la garganta

*Frecuencia no conocida:* depresión respiratoria

**Trastornos gastrointestinales**

*Frecuentes:* Vómitos, náusea, estreñimiento, diarrea, flatulencia, distensión abdominal, boca seca

*Poco frecuentes:* Enfermedad por reflujo gastroesofágico, hipersecreción salival, hipostesia oral

*Raras:* Ascitis, pancreatitis, *lengua hinchada*, disfagia

**Trastornos Hepatobiliares**

*Poco frecuentes:* Enzimas hepáticas elevadas\*

*Raras:* Ictericia

*Muy raras:* Falla hepática, hepatitis

**Trastornos de la piel y tejido subcutáneo**

*Poco frecuentes:* Erupción papular, urticaria, hiperhidrosis, *prurito*

*Raras:* Síndrome de Stevens Johnson, sudor frío, necrólisis tóxica epidérmica

**Trastornos músculo-esqueléticos y del tejido conectivo**

*Frecuentes:* Calambres musculares, artralgia, dolor de espalda, dolor en las extremidades, espasmo cervical

*Poco frecuentes:* Hinchazón en articulaciones, mialgia, sacudidas musculares, dolor de cuello, rigidez muscular  
*Raras:* Rabdomiolisis

**Trastornos renales y urinarios**

*Poco frecuentes:* Incontinencia urinaria, disuria  
*Raras:* Insuficiencia renal, oliguria, *retención urinaria*

**Trastornos del sistema reproductivo y de la mama**

*Frecuentes:* *Disfunción eréctil*  
*Poco frecuentes:* *Disfunción sexual, eyaculación retardada, dismenorrea, dolor de mama*  
*Raras:* *Amenorrea, secreción mamaria, aumento en el tamaño de la mama, ginecomastia*

**Trastornos generales y del lugar de administración**

*Frecuentes:* Edema periférico, edema, marcha anormal, caídas, sensación de embriaguez, sensación anormal, fatiga  
*Poco frecuentes:* Edema generalizado, edema facial, opresión en el pecho, dolor, pirexia, sed, escalofríos, astenia

**Investigaciones**

*Frecuentes:* Aumento de peso  
*Poco frecuentes:* Creatinfosfoquinasa elevada en sangre, glucosa elevada en sangre, recuento disminuido de plaquetas, creatinina elevada en sangre, potasio disminuido en sangre, peso disminuido  
*Raras:* Disminución de recuento de leucocitos

\* Alanina aminotransferasa elevada (ALT), aspartato aminotransferasa elevada (AST).

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, sugestivos de dependencia física.

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 relacionadas con la dosis.

**Población pediátrica**

El perfil de seguridad de pregabalina observado en cinco estudios pediátricos en pacientes con crisis parciales con o sin generalización secundaria (estudio de eficacia y seguridad de 12 semanas en pacientes de 4 a 16 años de edad, n = 295; estudio de eficacia y seguridad de 14 días en pacientes de 1 mes a menos de 4 años de edad, n = 175; estudio de farmacocinética y tolerabilidad, n = 65; y dos estudios abiertos de seguimiento de seguridad de 1 año, n = 54 y n = 431), fue similar al observado en los estudios de adultos de pacientes con epilepsia.

Los eventos adversos más comunes observados en el estudio de 12 semanas con tratamiento con pregabalina fueron somnolencia, pirexia, infección del tracto respiratorio superior, aumento del apetito,

aumento de peso y nasofaringitis. Los eventos adversos más comunes observados en el estudio de 14 días con tratamiento con pregabalina fueron somnolencia, infección del tracto respiratorio superior y pirexia (ver secciones 4.2, 5.1 y 5.2).

#### **4.9 Sobredosis**

Durante la experiencia postcomercialización, las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia cuando se produjo una sobredosis por pregabalina, incluyeron somnolencia, estado de confusión, agitación e inquietud.

También se informaron convulsiones.

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 FARMACOLOGICAS**

#### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterápico: 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.

#### **Eficacia clínica y seguridad**

##### **Dolor neuropático**

Se ha demostrado la eficacia en ensayos clínicos en neuropatía diabética, neuralgia postherpética y lesión de la médula espinal. No se ha estudiado la eficacia en otros modelos de dolor neuropático.

La pregabalina se ha estudiado en 10 ensayos clínicos controlados con una duración de hasta 13 semanas y dos administraciones al día (DVD) y con una duración de hasta 8 semanas y tres administraciones al día (TVD). En términos generales, los perfiles de seguridad y eficacia para los regímenes posológicos de dos y tres veces al día fueron similares.

En ensayos clínicos de hasta 12 semanas de duración para dolor neuropático periférico y central, se observó una reducción del dolor a la primera semana de tratamiento y se mantuvo a lo largo del período de tratamiento.

En ensayos clínicos controlados para dolor neuropático periférico, el 35% de los pacientes tratados con pregabalina y el 18% de los pacientes con placebo experimentaron una mejoría de un 50% en la escala de dolor. En el caso de los pacientes que no experimentaron somnolencia, dicha mejoría se observó en un 33% de los pacientes tratados con pregabalina y en un 18% de los pacientes con placebo. En el caso de los pacientes que experimentaron somnolencia, los porcentajes de respondedores fueron del 48% para pregabalina y 16% para placebo.

En el ensayo clínico controlado para dolor neuropático central, el 22% de los pacientes tratados con pregabalina y el 7% de los pacientes con placebo experimentaron una mejoría *del 50% en la escala de dolor*.

### Epilepsia

#### *Tratamiento complementario*

La pregabalina se ha estudiado en 3 ensayos clínicos controlados con una duración de hasta 12 semanas tanto con la administración DVD como con TVD. En términos generales, los perfiles de seguridad y eficacia para los regímenes posológicos de dos y tres veces al día fueron similares.

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

#### Población pediátrica

No se ha establecido la eficacia y seguridad de la pregabalina como tratamiento complementario para la epilepsia en pacientes pediátricos menores de 12 años y adolescentes. Los eventos adversos observados en un estudio de farmacocinética y tolerabilidad que incluyeron pacientes de 3 meses a 16 años de edad (n = 65) fueron similares a los observados en adultos.

Los resultados de un estudio controlado con placebo de 12 semanas de duración de 295 pacientes pediátricos de 4 a 16 años y un estudio controlado por placebo de 14 días de 175 pacientes pediátricos de 1 mes a menos de 4 años de edad realizado para evaluar la eficacia y seguridad de la pregabalina como terapia complementaria para el tratamiento de las crisis de inicio parcial y estudios de seguridad abiertos de 1 año en 54 y 431 pacientes pediátricos respectivamente, de 3 meses a 16 años de edad con epilepsia indican que los eventos adversos de pirexia e infecciones de las vías respiratorias superiores se observaron con mayor frecuencia que en los estudios en adultos de pacientes con epilepsia (ver secciones 4.2, 4.8 y 5.2).

En el estudio controlado con placebo de 12 semanas, los pacientes pediátricos (de 4 a 16 años de edad) fueron asignados a pregabalina 2.5 mg / kg / día (máximo, 150 mg / día), pregabalina 10 mg / kg / día (máximo, 600 mg / día) o placebo.

El porcentaje de sujetos con al menos una reducción del 50% en las crisis de inicio parcial en comparación con el valor inicial fue del 40,6% de los sujetos tratados con pregabalina 10 mg / kg / día ( $p = 0,0068$  versus placebo), el 29,1% de los sujetos tratados con pregabalina 2,5 mg / kg / día ( $p = 0.2600$  versus placebo) y 22.6% de los que recibieron placebo.

En el estudio controlado con placebo de 14 días, los pacientes pediátricos (de 1 mes a menos de 4 años) fueron asignados a pregabalina 7 mg / kg / día, pregabalina 14 mg / kg / día o placebo.

Las frecuencias medias de convulsiones de 24 horas al inicio y en la visita final fueron 4.7 y 3.8 para pregabalina 7 mg / kg / día, 5.4 y 1.4 para pregabalina 14 mg / kg / día, y 2.9 y 2.3 para placebo, respectivamente. La pregabalina 14 mg / kg / día redujo significativamente la frecuencia de crisis de inicio parcial transformada logarítmica versus placebo ( $p = 0.0223$ ); pregabalina 7 mg / kg / día no mostró mejoría en relación con el placebo.

#### *Monoterapia (pacientes recientemente diagnosticados)*

Pregabalina se ha estudiado en 1 ensayo clínico controlado de 56 semanas de duración administrada DVD. Pregabalina no demostró inferioridad frente a lamotrigina en base a la variable de estar libre de crisis durante 6 meses. Pregabalina y lamotrigina tuvieron perfiles de seguridad similares y buena tolerabilidad.

#### *Trastorno de ansiedad generalizada*

La pregabalina se ha estudiado en 6 ensayos controlados de 4-6 semanas de duración, un estudio en pacientes de edad avanzada de 8 semanas de duración y un estudio a largo plazo de prevención de recaídas con una fase doble ciego de prevención de recaídas de 6 meses de duración.

En la primera semana se observó un alivio de los síntomas del TAG como se reflejó en la Escala de Valoración de la Ansiedad de Hamilton (HAM-A).

En los ensayos clínicos controlados (4-8 semanas de duración) el 52% de los pacientes tratados con pregabalina y el 38% de los que recibieron placebo mejoraron la puntuación total de la HAM-A en al menos un 50% desde la visita basal hasta la finalización del estudio.

En ensayos clínicos controlados, una mayor proporción de pacientes tratados con pregabalina, en comparación con aquellos tratados con placebo, notificó visión borrosa que en la mayoría de los casos se resolvió al continuar con el tratamiento. Se realizaron pruebas oftalmológicas (incluyendo pruebas de agudeza visual, pruebas de campo visual y examen fundoscópico en pupila dilatada) a más de 3.600 pacientes como parte de los ensayos clínicos controlados. La agudeza visual se redujo en un 6,5% en

los pacientes tratados con pregabalina frente al 4,8 % en los pacientes tratados con placebo. Se detectaron alteraciones del campo visual en el 12,4 % de los pacientes tratados con pregabalina frente al 11,7% de los pacientes tratados con placebo. Se observaron cambios fundoscópicos en el 1,7% de los pacientes tratados con pregabalina frente al 2,1% de los pacientes tratados con placebo.

## **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

Los parámetros farmacocinéticos de pregabalina en el estado estacionario son similares en voluntarios sanos, pacientes con epilepsia recibiendo fármacos antiepilépticos y pacientes con dolor crónico.

### 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<sub>max</sub> de aproximadamente un 25-30% y un retraso en el t<sub>max</sub> 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 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.

#### Sexo

Los ensayos clínicos indican que el sexo no 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.

#### Población pediátrica

La farmacocinética de pregabalina se evaluó en pacientes pediátricos con epilepsia (grupos de 1 a 23 meses, de 2 a 6 años, de 7 a 11 años y de 12 a 16 años) a dosis de 2,5, 5, 10 y 15 mg / kg / día en un estudio farmacocinético y de tolerabilidad.

Después de la administración oral de pregabalina en pacientes pediátricos en ayunas, en general, el tiempo para alcanzar la concentración plasmática máxima fue similar en todo el grupo de edad y se produjo 0,5 horas a 2 horas después de la dosis.

Los valores de pregabalina C<sub>max</sub> y AUC aumentaron de forma lineal con dosis crecientes dentro de cada grupo de edad. El AUC fue menor en un 30% en los pacientes pediátricos por debajo de un peso

de 30 kg debido a un aumento del peso corporal ajustado de 43% para estos pacientes en comparación con los pacientes con un peso  $\geq$  30 kg.

La vida media de pregabalina es aproximadamente 3 a 4 horas en los pacientes pediátricos hasta los 6 años de edad, y de 4 a 6 horas en los de 7 años de edad y mayores.

El análisis de farmacocinética demográfica mostró que la depuración de creatinina fue una covariable significativa de la depuración oral de pregabalina, siendo el peso corporal una covariable significativa del volumen de distribución oral aparente de pregabalina, y estas relaciones fueron similares en pacientes pediátricos y adultos.

La farmacocinética de pregabalina en pacientes menores de 3 meses de edad no ha sido estudiada (ver secciones 4.2, 4.8 y 5.1).

#### **Pacientes de edad avanzada**

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 debida a la edad (ver sección 4.2 Tabla 1).

#### **Madres lactantes**

Se evaluó la farmacocinética de 150 mg de pregabalina administrados cada 12 horas (dosis diaria de 300 mg), en 10 mujeres lactantes, tras al menos 12 semanas después del parto. La lactancia tuvo un efecto nulo o pequeño sobre la farmacocinética de pregabalina. Pregabalina se excretó por la leche materna a concentraciones promedio, en estado de equilibrio, de aproximadamente el 76% de las presentes en el plasma materno. La dosis estimada para el lactante procedente de la leche materna (suponiendo un consumo medio de leche de 150 ml/kg/día) de las mujeres que reciben 300 mg/día o la dosis máxima de 600 mg/día sería de 0,31 o 0,62 mg/kg/día, respectivamente. Estas dosis estimadas son aproximadamente el 7% de la dosis materna diaria total, en mg/kg.

### **5.3 Datos de seguridad pre-clínicos**

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  $\geq$  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 evidencias 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 FARMACEUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

PREGASTAR CÁPSULAS 75 mg

Principio Activo: Pregabalina

Excipientes: Talco, almidón de maíz pregelatinizado, almidón de maíz.

Composición de la cápsula: Gelatina, Dióxido de titanio, Óxido de hierro amarillo, Óxido de hierro rojo.

PREGASTAR CÁPSULAS 150 mg

Principio Activo: Pregabalina

Excipientes: Talco, almidón de maíz pregelatinizado, almidón de maíz.

Composición de la cápsula: Gelatina, Dióxido de titanio.

### **6.2 Incompatibilidades**

No aplicable.

### **6.3 Vida útil**

Ver fecha de vencimiento en el envase

### **6.4 Precauciones especiales de almacenamiento**

Almacenar a no más de 30°C.

**Mantener fuera del alcance y vista de los niños**

RES. 15558 de 2022