

MYSTIKA®

PREGABALINA 25 mg

Comprimidos Recubiertos

Industria Argentina Venta Bajo Receta Archivada

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto contiene:

Pregabalina25 mg
Excipientes: Celulosa microcristalina, almidón pregelatinizado, dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio, hipromelosa 2910/5, PEG 8000, talco, dióxido de titanio, óxido de hierro amarillo, óxido de hierro rojo, lactosa micronizada c.s.p 1 comprimido.

ACCION TERAPEUTICA

Antiepiléptico.

Código ATC: N03AX16

INDICACIONES

Dolor neuropático:

Tratamiento del dolor neuropático asociado con neuropatía periférica diabética (NPD).

Tratamiento del dolor neuropático asociado con lesiones en medula espinal.

Epilepsia:

Tratamiento adyuvante en pacientes adultos con crisis epilépticas parciales.

Trastorno de ansiedad generalizada:

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

Neuralgia postherpética:

Tratamiento de la neuralgia postherpética. (NPH)

Fibromialgia:

Tratamiento de la fibromialgia en adultos.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES

Acción farmacológica:

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

Mecanismo de acción:

La pregabalina se une a una subunidad auxiliar (proteína α2-5) de los canales de calcio dependientes del voltaje en el Sistema Nervioso Central.

FARMACOCINÉTICA

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 ≥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:

Según la bibliografía consultada, 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.

-Metabolismo:

La pregabalina sufre un metabolismo insignificante en humanos. Tras una dosis de pregabalina marcada isotópicamente, aproximadamente el 98% de la radioactividad recuperada en orina procede de pregabalina inalterada. El derivado N-metilado de pregabalina, metabólito principal de ésta encontrado en orina, representó el 0,9% de la dosis. No hay 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 clearance plasmático y el clearance renal de pregabalina son directamente proporcionales al clearance de creatinina. Es necesario un ajuste de la dosis en pacientes con la función renal alterada o en hemodiálisis (ver Posología/Dosificación - Modo de administración 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 un monitoreo rutinario de las concentraciones plasmáticas de pregabalina.

POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN – MODO DE ADMINISTRACIÓN

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

Pregabalina se administra en forma oral, se puede tomar con o sin alimentos.

En caso de discontinuar pregabalina, se debe disminuir la dosis gradualmente durante un mínimo de una semana.

Debido a que pregabalina se elimina principalmente por vía renal, debe ajustarse la dosis en pacientes con función renal reducida.

Dolor neuropático:

Asociado con neuropatía periférica diabética:

La dosis máxima recomendada de pregabalina es de 100 mg tres veces al día (300 mg/día) en pacientes con clearance de creatinina de al menos 60 mL/min.

Comenzar la dosificación en 50 mg tres veces al día (150 mg/día). La dosis puede aumentarse a 300 mg/día luego de una semana en función de la eficacia y tolerabilidad.

No hay evidencia de que una dosis de 600 mg/día confiera un beneficio adicional significativo. En vista de las reacciones adversas dependientes de la dosis, no se recomienda administrar dosis mayores de 300 mg/día.

Asociado con lesiones en la médula espinal:

La dosis recomendada de pregabalina para el tratamiento de dolor neuropático asociado con lesiones en la médula espinal es de 150 a 600 mg/día. La dosis inicial recomendada es de 75 mg dos veces al día (150 mg/día). La dosis puede incrementarse a 150 mg dos veces al día (300 mg/día) luego de una semana en función a la eficacia y tolerabilidad. Aquellos pacientes que no experimenten alivio suficiente del dolor luego de 2 a 3 semanas de tratamiento con 150 mg dos veces al día y que toleren pregabalina pueden ser administrados con un máximo de 300 mg dos veces al día.

Epilepsia:

Para el tratamiento adyuvante de las crisis epilépticas parciales en adultos han resultado efectivas dosis de 150 a 600 mg/día. Tanto la eficacia como los eventos adversos de pregabalina están relacionados con la dosis.

Administrar la dosis diaria total en dos o tres dosis divididas. En general, se recomienda que los pacientes reciban una dosis inicial total no mayor a 150 mg/día (75 mg dos veces al día o 50 mg tres veces al día). En función de la respuesta individual de cada paciente y la tolerabilidad, la dosis puede incrementarse hasta un máximo de 600 mg/día.

No se han realizado estudios con pregabalina en pacientes administrados con gabapentina, se desconoce su eficacia.

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.

Neuralgia post-herpética:

La dosis recomendada de pregabalina es de 75 a 150 mg dos veces al día, o 50 a 100 mg 3 veces al día (150 a 300 mg/día) en pacientes con aclaramiento de creatinina de por lo menos 60 ml/min.

Comenzar con una dosis de 75 mg dos veces al día o 50 mg tres veces al día (150 mg/día). La dosis puede incrementarse a 300 mg/día al cabo de una semana en función de la eficacia y tolerabilidad. Los pacientes que no experimenten un beneficio suficiente luego de 2 a 4 semanas de tratamiento con 300 mg/día, y que son capaces de tolerar la pregabalina, pueden incrementar aun más la dosis a 300 mg dos veces al día o 200 mg 3 veces al día (600 mg/día). No hay evidencia de que una dosis de 600 mg/día confiera un beneficio adicional significativo. En vista de las reacciones adversas dosis dependientes y de la alta tasa de interrupción del tratamiento debido a las reacciones adversas, se recomienda reservar el uso de dosis superiores a 300 mg/día para aquellos pacientes que presentan un dolor en curso y que toleran 300mg diarios.

Fibromialgia:

La dosis recomendada de pregabalina para el tratamiento de la fibromialgia es de 300 a 450 mg/día. Comenzar con una dosis de 75 mg dos veces al día (150 mg/día). La dosis puede incrementarse a 150 mg dos veces al día (300 mg/día) al cabo de una semana en función de la eficacia y tolerabilidad. Los pacientes que no experimenten un beneficio suficiente con 300 mg/día pueden incrementar aun más la dosis a 225 mg dos veces al día (450 mg/día). No hay evidencia de que una dosis de 600 mg/día confiera un beneficio adicional significativo. En vista de las reacciones adversas dosis dependientes, no se recomienda el tratamiento con dosis superiores a 450 mg/día.

Poblaciones especiales:

Pacientes con alteración renal:

Debido a las reacciones adversa dosis dependiente y dada que pregabalina se elimina principalmente por excreción renal, se debe ajustar la dosis en pacientes con función renal reducida. Basar el ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal en el clearance de creatinina, tal como se indica en la Tabla 1.

El CLcr en ml/min, se puede estimar a partir de la creatinina sérica utilizando la siguiente fórmula:

$$\text{Clcr (ml/min)} = \frac{[140 - \text{edad (años)}] \times \text{peso (kg)}}{72 \times \text{creatinina sérica (mg/dL)}}$$

Mujeres: 0,85 x el valor calculado arriba.

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.

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

Clearance de creatinina (Clcr) (ml/min)	Dosis diaria total de pregabalina* (mg/día)				Posología
≥ 60	150	300	450	600	DVD o TVD
30 -<60	75	150	225	300	DVD o TVD
15 -<30	25 – 50	75	100-150	150	UVD o DVD
<15	25	25-50	50-75	75	UVD

Dosis complementarias tras la hemodiálisis (mg) +

Pacientes en el régimen de 25 mg UVD al día: tomar una dosis suplementaria de 25 o 50 mg

Pacientes en el régimen de 25-50mg UVD: toma una dosis suplementaria de 50 a 75 mg

Pacientes en el régimen de 50-75 mg UVD: tomar una dosis suplementaria de 75 a 100 mg

Pacientes en el régimen de 75 mg UVD: tomar una dosis suplementaria de 100 a 150 mg

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 alteración hepática:

No se requiere ajuste de la dosis en pacientes con la función hepática alterada.

Empleo en ancianos (mayores de 65 años de edad):

Los pacientes de edad avanzada pueden precisar una reducción de la dosis de pregabalina debido a la disminución de la función renal.

Empleo en pediatría:

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.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. Se han reportado reacciones de hipersensibilidad y angioedema en pacientes tratados con pregabalina.

ADVERTENCIAS

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. Si bien los efectos del aumento de peso relacionado con pregabalina sobre el control glucémico no se han evaluado con pacientes diabéticos, el tratamiento con pregabalina no parece estar asociado con la pérdida del control de la glucemia.

Reacciones de hipersensibilidad:

Durante el periodo postcomercialización se han notificado casos de reacciones de hipersensibilidad poco después de iniciado el tratamiento con pregabalina. Las reacciones adversas incluyen enrojecimiento de la piel, ampollas, urticaria, erupción, disnea y sibilancias. Discontinuar pregabalina inmediatamente en pacientes con estos síntomas.

Mareos, somnolencia:

El tratamiento con pregabalina puede causar mareos y somnolencia, esto podría incrementar los casos de lesiones accidentales (caídas) en la población anciana. Se debe informar a los pacientes que los mareos y somnolencia asociados a Pregabalina puede afectar la capacidad para realizar tareas como conducir o manejar maquinaria. Asimismo se han notificado, durante el periodo post-comercialización, 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:

Según la bibliografía consultada, 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 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. 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. Si bien se desconoce la significancia clínica de los hallazgos oftalmológicos, se debe informar a los pacientes que notifiquen a su médico si experimentan cambios en la visión. 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.

Discontinuación de las medicaciones antiepilépticas (DAE):

Al igual que con todas las DAE, se debe discontinuar pregabalina gradualmente para minimizar el potencial aumento de la frecuencia de las crisis en pacientes con trastornos epilépticos. Si se decide discontinuar pregabalina, disminuir la administración gradualmente durante un mínimo de una semana.

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, náusea, dolor de cabeza, ansiedad, hiperhidrosis y diarrea. Se recomienda reducir su administración gradualmente durante al menos una semana. 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.

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 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 (ej. agentes antiespasmódicos) necesarios para esta patología. Este hecho debe tenerse en cuenta cuando se prescriba pregabalina en estos casos.

Pensamientos y comportamientos suicidas:

Las drogas antiepilepticas (DAE), incluyendo pregabalina, aumentan el riesgo de pensamientos y comportamientos suicidas en pacientes administrados con estas drogas para cualquiera de sus indicaciones. Se debe monitorear a aquellos pacientes tratados con DAE para cualquiera de sus indicaciones para detectar la aparición o empeoramiento de la depresión, pensamientos o comportamientos suicidas y/o cualquier cambio inusual en el humor o la conducta. El incremento en el riesgo de que se cometa suicidio o de aparecer comportamientos suicidas asociados a DAE fueron observados tan tempranamente como una semana después de comenzado el tratamiento con DAE y persistieron durante todo el mismo.

Según la bibliografía consultada el riesgo relativo de pensamiento o conductas suicidas fue mayor en los ensayos clínicos de epilepsia que en aquellos de trastornos psiquiátricos o de otro tipo aunque las diferencias de riesgo absoluto fueron similares.

En caso de considerar prescribir pregabalina o cualquier otra DAE se debe sopesar el riesgo de pensamientos o comportamientos suicidas con el riesgo de la enfermedad no tratada. La epilepsia y muchas otras enfermedades para las cuales se prescribe DAE se asocian con morbilidad y mortalidad y con un mayor riesgo de pensamientos y comportamientos suicidas. En caso de que surgan pensamientos y conductas suicidas durante el tratamiento, el médico debe tener en cuenta si la aparición de estos síntomas en cualquier paciente pueden estar relacionados con la enfermedad que se trata. Informar a los pacientes, sus cuidadores y familiares que pregabalina y cualquier otra DAE aumenta el riesgo de pensamientos y comportamientos suicidas y advertirles sobre la necesidad de estar alertas ante la aparición o empeoramiento de signos y síntomas de depresión, cualquier cambio inusual en el humor o la conducta, o la emergencia de pensamientos y comportamientos suicidas o pensamientos de autolesión. Reportar inmediatamente comportamientos preocupantes a los médicos.

Disminución de la funcionalidad del tracto gastrointestinal inferior:

Ha habido 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 monitoreados 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.

Intolerancia a la lactosa:

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.

Angioedema:

Hay evidencia de casos postcomercialización de angioedema reportados en pacientes durante la fase inicial del tratamiento o en tratamiento continuo. Síntomas específicos incluyen hinchazón de la cara, boca (lengua, labios y encías) y cuello (garganta y laringe). Hubo reportes de angioedema, que pusieron en riesgo la vida del paciente, con compromiso respiratorio requiriendo tratamiento de emergencia. Discontinuar pregabalina inmediatamente en pacientes con estos síntomas.

Tener precaución cuando se prescriba pregabalina a pacientes que han tenido un episodio de angioedema previo. Además, los pacientes que están en tratamiento con otras drogas asociadas con angioedema (ej. inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina) pueden tener un riesgo mayor de desarrollar angioedema.

Edema periférico:

El tratamiento con pregabalina puede causar edema periférico. Según la bibliografía consultada sobre estudios clínicos en pacientes sin enfermedades clínicamente relevantes de corazón o vasculares complicaciones, no hubo una asociación aparente entre el edema periférico y complicaciones cardiovasculares tales como hipertensión o falla cardíaca congestiva. El edema periférico no se asocia con cambios de laboratorio indicativos de un deterioro en la función renal o hepática.

Se observa con mayor frecuencia un aumento del peso en pacientes tra-

tados de manera concomitante con pregabalina y un agente antidiabético del grupo de tiazolidindiona que en aquellos tomando alguna de las dos drogas por separado. Debido a que las drogas antidiabéticas de la clase de las tiazolidindionas pueden causar ganancia de peso y/o retención de fluidos, posiblemente exacerbando o conduciendo a una falla cardíaca, se debe tener precaución cuando se coadministra pregabalina con estos agentes.

Aumento de peso:

El tratamiento con pregabalina puede causar aumento de peso. El aumento de peso asociado con la administración de pregabalina se relaciona con la duración de la exposición pero no así con el IMC (índice de masa corporal), género, o edad. El aumento de peso no se limita a los pacientes con edema. Aunque el aumento de peso no se relaciona con cambios importantes en la presión sanguínea a corto plazo, se desconoce los efectos cardiovasculares que puedan estar asociados a largo plazo.

Aumento de la creatina quinasa:

El tratamiento con pregabalina fue asociado con un aumento de la creatina quinasa. Durante estudios de premarketing se reportaron casos de rabdomiolisis. La relación entre esta miopatía y la pregabalina no está completamente dilucidada dado que estos casos poseían documentados factores que pudieron contribuir a la aparición de este evento. Se debe instruir al paciente a que reporte rápidamente si percibe inexplicables dolores musculares, sensibilidad o debilidad, particularmente si estos síntomas musculares están acompañados de malestar o fiebre. Discontinuar el tratamiento si se diagnostica o se sospecha de miopatía o si se elevan rápidamente los niveles de creatina quinasa.

Disminución en el conteo de plaquetas:

El tratamiento con pregabalina fue asociado a una disminución en el conteo de plaquetas. No se encontró asociación entre el uso de pregabalina y reacciones adversas relacionadas con sangrado.

Prolongación del intervalo PR:

El tratamiento con pregabalina fue asociado con una prolongación del intervalo PR.

PRECAUCIONES

Interacciones 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:

No se describen interacciones farmacocinéticas relevantes desde el punto de vista clínico entre pregabalina y fenitoína, carbamazepina, ácido valproico, lamotrigina, gabapentina, lorazepam, oxidodona o etanol. El análisis farmacocinético de la población indicó que los antidiabéticos orales, diuréticos, insulina, fenobarbital, tiagabina y topiramato, no presentaban un efecto clínico importante sobre el clearance 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.

Etolol, lorazepam, oxidodona:

La pregabalina puede potenciar los efectos del etanol y del lorazepam. Dosis múltiples orales de pregabalina ingerida junto con oxidodona, lorazepam o etanol no produjeron efectos clínicamente relevantes sobre la respiración. Se han descrito 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 oxidodona.

Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de fertilidad:

Carcinogénesis: Los estudios sobre farmacología de seguridad en animales revelan que pregabalina fue bien tolerada a dosis clínicamente relevantes. Según la bibliografía consultada, 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 teratogénica ni en ratones ni en ratas ni en conejos. Sólo hubo toxicidad fetal en ratas y ratas o exposiciones lo suficientemente por encima de la exposición en humanos. La pregabalina no es genotóxica de acuerdo a los resultados de un conjunto de análisis *in vitro* e *in vivo*. En estudios de carcinogenicidad 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 publicados. 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 describieron efectos sobre el ciclo estral a 5 veces la exposición terapéutica humana.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Frecuentes	Aumento del apetito
Poco frecuentes	Anorexia, hipoglucemia
Trastornos psiquiátricos	
Frecuentes	Estado de ánimo eufórico, confusión, irritabilidad, líbido disminuida, desorientación, insomnio.
Poco frecuentes	Alucinaciones, crisis de angustia, inquietud, agitación, depresión, estado de ánimo depresivo, cambios del estado de ánimo, despersonalización, dificultad de expresión, sueños anormales, líbido aumentada, anorgasmia, apatía
Raras	Desinhibición, estado de ánimo elevado.
Frecuencia no conocida	Agresión.
Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuentes	Mareos, somnolencia
Frecuentes	Ataxia, coordinación anormal, temblor, disartria, alteración de la memoria, alteración de la atención, parestesia, sedación alteración del equilibrio, letargo, cefalea.
Poco frecuentes	Síncope, estupor, mioclonos, hiperactividad psicomotora, ageusia, discinesia, mareo postural, temblor de intención, nistagmo, trastorno cognitivo, trastorno del habla, hiporreflexia, hipoestesia, amnesia, hiperestesia, sensación de ardor.
Raras	Hipocinesia, parosmia, disgrafia.
Frecuencia no conocida	Pérdida de conciencia, daño mental, progresivo, convulsiones, malestar general.
Trastornos oculares	
Frecuentes	Visión borrosa, diplopía.
Poco frecuentes	Alteración de la visión, hinchazón ocular, defecto del campo visual, agudeza visual disminuida, dolor ocular, astenopia, ojo seco, aumento del lagrimeo.
Raras	Pérdida de la visión periférica, oscilopsia, alteración visual de la percepción de profundidad, fotopsia, irritación ocular, midriasis, estrabismo, brillo visual.
Frecuencia no conocida	Pérdida de la visión, queratitis.
Trastornos del oído y del laberinto	
Frecuentes	Vértigo.
Poco frecuentes	Hiperacusia.
Trastornos cardíacos	
Poco frecuentes	Taquicardia, bloqueo auriculoventricular de primer grado.
Raras	Taquicardia sinusal, bradicardia sinusal, arritmia sinusal.
Frecuencia no conocida	Frecuencia no conocida Insuficiencia cardíaca congestiva, prolongación del intervalo QT.
Trastornos vasculares	
Poco frecuentes	Rubefacción, sofocos, hipotensión, hipertensión.
Raras	Frialdad periférica.
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Poco frecuentes	Disnea, sequedad nasal.
Raras	Epistaxis, sensación de opresión en la garganta, tos, congestión nasal, rinitis, ronquidos.
Frecuencia no conocida	Edema pulmonar.
Trastornos gastrointestinales	
Frecuentes	Vómitos, sequedad de boca, estreñimiento, flatulencia.
Poco frecuentes	Distensión abdominal, enfermedad por reflujo gastroesofágico, hipersecreción salival, hipoestesia oral.
Raras	Ascitis, pancreatitis, disfagia.
Frecuencia no conocida	Lengua hinchada, diarrea, náuseas.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Poco frecuentes	Erupción papular, hiperhidrosis.
Raras	Urticaria, sudor frío.
Frecuencia no conocida	Síndrome de Stevens Johnson, prurito.
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Poco frecuentes	Sacudidas musculares, hinchazón articular, calambres musculares, mialgia, artralgia, dolor de espalda, dolor en las extremidades, rigidez muscular.
Raras	Rabdomiolisis, espasmo cervical, dolor de cuello.
Trastornos renales y urinarios	
Poco frecuentes	Incontinencia urinaria, disuria.
Raras	Insuficiencia renal, oliguria.
Frecuencia no conocida	Retención urinaria
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	
Frecuentes	Disfunción eréctil
Poco frecuentes	Eyacuación retardada, disfunción sexual.
Raras	Amenorrea, secreción mamaria, dolor de mama, dismenorrea, hipertrofia mamaria.
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Frecuentes	Marcha anormal, sensación de embriaguez, fatiga, edema periférico, edema.

Mutagénesis:

No se encontró que la pregabalina sea mutagénica en bacterias o en células mamarias *in vitro* e *in vivo*, y no indujeron síntesis de DNA no programadas en hepatocitos de ratones o ratas.

Trastornos de la fertilidad:

En estudios de fertilidad en ratas macho administradas oralmente con pregabalina oral previamente al apareamiento, se observaron efectos adversos en la reproducción, como disminución del conteo de espermatozoides y motilidad espermática, aumento de anomalías en los espermatozoides, fertilidad reducida, aumento de la pérdida del embrión por preimplantación, disminución del tamaño de la cría, disminución del peso fetal y aumento de las anomalías fetales.

No hay datos disponibles sobre el efecto de pregabalina sobre la fertilidad de la mujer. Las mujeres en edad fértil deben utilizar un método anticonceptivo eficaz, al desconocerse el riesgo potencial en la reproducción humana.

Empleo en embarazo:

No existen datos suficientes sobre la utilización de pregabalina en mujeres embarazadas. Pregabalina no debería utilizarse durante el embarazo excepto si el beneficio para la madre es claramente superior al riesgo potencial para el feto.

Trabajo de parto y alumbramiento:

No existen datos suficientes sobre la utilización de pregabalina en mujeres embarazadas durante el trabajo de parto o alumbramiento.

Empleo durante la 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. El médico deberá decidir en función de la importancia de medicar a la madre, si discontinuar el amamantamiento o la administración de la droga.

Empleo en pediatría:

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Pregabalina en pacientes pediátricos. No hay datos disponibles.

Empleo en ancianos:

El clearance de pregabalina tiende a disminuir al aumentar la edad. Este descenso en el clearance de pregabalina oral está en relación con el descenso del clearance 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. Los datos disponibles no muestran diferencias globales en cuanto a la seguridad y eficacia de la pregabalina en poblaciones jóvenes versus ancianos.

Empleo en insuficiencia hepática:

No se han realizado 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.

Empleo en insuficiencia renal:

El clearance de pregabalina es directamente proporcional al clearance 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.

Efectos en la capacidad para conducir y el uso de 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.

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas más frecuentes fueron mareos y somnolencia. Generalmente, las reacciones adversas fueron de intensidad de leve a moderada. La tasa de abandono a causa de reacciones adversas fue del 12%. 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 $\leq 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $\leq 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $\leq 1/1.000$); muy raras ($\leq 1/10.000$), 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. Las reacciones adversas adicionales notificadas durante la experiencia postcomercialización se incluyen en la tabla 2 como "Frecuencia no conocida" y en cursiva.

Tabla 2- Reacciones adversas clasificadas por sistemas de órganos

Órganos y Sistemas	Reacciones adversas del fármaco
Infecciones e infestaciones	
Poco frecuentes	Nasofaringitis
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Raras	Neutropenia
Trastornos del sistema inmunológico	
Frecuencia no conocida	Hipersensibilidad, angioedema, reacción alérgica

Poco frecuentes	Caídas, opresión en el pecho, astenia, sed, dolor, sensación anormal, escalofríos.
Raras	Edema generalizado, pirexia.
Frecuencia no conocida	Edema facial.
Exploraciones complementarias	
Frecuentes	Aumento de peso.
Poco frecuentes	Creatinfosfoquinasa elevada en sangre, alanina aminotransferasa elevada, aspartato aminotransferasa elevada, recuento disminuido de plaquetas.
Raras	Glucosa elevada en sangre, potasio disminuido en sangre, recuento disminuido de leucocitos, creatinina elevada en sangre, peso disminuido.

En algunos pacientes se han descrito 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 no hay datos sobre la incidencia y gravedad de los síntomas de retirada en relación a la duración del tratamiento y a la dosis de pregabalina.

SOBREDOSIS

En sobredosis accidentales no se comunicaron reacciones adversas no esperadas o eventos clínicos remarcables. El tratamiento de la sobredosis de pregabalina debe incluir medidas generales de soporte y puede incluir hemodiálisis si fuese necesario.

Ante la eventualidad de una sobredosis, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

- Hospital de Pediatría R. Gutiérrez. Tel: (011) 4962-6666/2247.
- Hospital A. Posadas. Tel: (011) 4658-7777/4654-6648
Oportunamente otros centros de intoxicaciones.

PRESENTACIÓN

Envases conteniendo 15, 30, 60 y 100 comprimidos recubiertos, siendo el último de uso hospitalario exclusivo.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

En su envase original, a temperatura ambiente inferior a 30° C.

MANTENGA LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado n° 55.001

LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F.
Calle 3 N° 519 Parque Industrial Pilar - Buenos Aires.
Director Técnico: Dr. Pablo Da Pos, Farmacéutico.

Este medicamento debe ser administrado bajo prescripción médica.

Elaborado en:
Laboratorios Richmond S.A.C.I.F.

Fecha de última revisión: 01/07/2015

