**PREBALIN 75**

**PREGABALINA 75 mg**

Fórmula:

Cada comprimido triceptado contiene:

Pregabalina................................................................................................................. 75 mg.

Excipientes ................................................................................................................... c.s.p.

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Antiepileptico

MECANISMO DE ACCIÓN Y DATOS FARMACOCINÉTICOS:

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 α2-δ) 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 neuropatía diabética, neuralgia postherpética y lesión de la médula espinal. No se conoce la eficacia en otros modelos de dolor neuropático.

La pregabalina administrada dos al día (DVD) y tres al día (TVD). En términos generale, los perfiles de seguridad y eficacia para los regímenes posológicos de dos y tres veces al día fueron similares.

Epilepsia

Tratamiento complementario:

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

Población pediátrica

No se ha establecido la eficacia ni la seguridad de pregabalina como tratamiento complementario para la epilepsia en pacientes pediátricos de menos de 12 años y adolescentes.

Transtorno de ansiedad generalizada

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

Propiedades farmacocinéticas

Los parámetros farmacocinéticos de pregabalina en el estado estacionario son similares en pacientes sanos, pacientes con epilepsia recibiendo fármacos antiepiléptico.

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 Cmax de aproximadamente un 25-30% y un retraso en el tmax 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

La pregabalina atraviesa la barrera hematoencefálica. Además, la pregabalina puede atravesar la placenta y está presente en la leche. 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.

Es necesario un ajuste de la dosis en pacientes con la función renal alterada o en hemodiálisis (ver Posologia y Modo de Uso).

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 indican que el sexo no tiene influencia clínicamente significativa sobre las concentraciones plasmáticas de pregabalina.

Insuficiencia 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 Posología y Modo de Uso).

Insuficiencia hepática

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

Población pediátrica

En pacientes pediátricos con epilepsia con concentraciones de dosis de 2,5; 5; 10 y 15 mg/kg/día, el tiempo transcurrido hasta alcanzar la concentración plasmática máxima tras la administración oral de pregabalina a pacientes pediátricos en ayunas, se produce entre 0,5 horas y 2 horas después de la dosis.

Los parámetros de Cmax y AUC de pregabalina aumentan de forma lineal con el aumento de la dosis en cada grupo de edad. El AUC fue un 30% menor en los pacientes pediátricos con un peso inferior a 30 kg debido a un mayor aclaramiento ajustado al peso corporal del 43% en estos pacientes en comparación con los pacientes con un peso ≥30 kg.

La semivida terminal promedio de pregabalina es, aproximadamente, de entre 3 y 4 horas en los pacientes pediátricos de hasta 6 años de edad, y de entre 4 y 6 horas en los de 7 años o más.

El aclaramiento de creatinina es una covariable significativa del aclaramiento de pregabalina oral, el peso corporal era una covariable significativa del volumen de distribución aparente de pregabalina oral, y que dichas relaciones son similares en pacientes pediátricos y adultos.

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 debido a la edad (ver Posología y Modo de Uso).

Madres lactantes

La lactancia tiene un efecto nulo o pequeño sobre la farmacocinética de pregabalina. Pregabalina se excreta 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 0,3 L o 0,62 mg/kg/día, respectivamente. Estas dosis estimadas son aproximadamente el 7% de la dosis materna diaria total, en mg/kg.

INDICACIONES TERAPÉUTICAS:

Dolor neuropático: pregabalina está indicado en el tratamiento del dolor neuropático periférico y central en adultos.

Epilepsia: pregabalina está indicado en adultos en el tratamiento combinado de las crisis parciales con o sin generalización secundaria.

Trastorno de ansiedad generalizada: pregabalina está indicado en el tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada (TAG) en adultos.

POSOLOGÍA Y MODO DE USO:

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 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 Precauciones y Advertencias y Reacciones adversas).

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 Mecanismo de Acción), 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:



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



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

Insuficiencia hepática

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

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 están descritos en las secciones Reacciones Adversas y Mecanismo de Acción, sin embargo no se puede hacer una recomendación posológica.

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 Mecanismo de Acción).

Forma de administración

Prebalin 75 comprimido puede ser fraccionado en tres fragmentos de 25mg cada uno.

Prebalin 75 se puede tomar con o sin alimentos.

Prebalin 75 se administra únicamente por vía oral.

CONTRAINDICACIONES:

Hipersensibilidad al principio activo o a algunos de los excipientes.

PRECAUCIONES Y 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.

Reacciones de hipersensibilidad

Se puede presentar 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 de pacientes de edad avanzada. Asimismo se dar 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 puede presentar visión borrosa que en la mayoría de los casos se resolvió al continuar con el tratamiento.

Existe una probabilidad de disminución de la agudeza visual y alteración del campo visual mayor en pacientes tratados con pregabalina (ver Propiedades Farmacodinamicas). La suspensión del tratamiento con pregabalina puede resolver o mejorar estos síntomas visuales.

Insuficiencia renal

Pueden darse 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 pueden darse síntomas de retirada tras la interrupción del tratamiento con pregabalina tanto a corto como a largo plazo. Se mencionan también 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

Pueden darse casos de insuficiencia cardiaca congestiva en algunos pacientes en tratamiento con pregabalina. Estas reacciones se pueden dar sobre todo en pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años) con función cardiovascular comprometida. 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

Pueden darse casos de pensamientos y comportamientos suicidas en pacientes tratados con medicamentos antiepilépticos en distintas indicaciones. 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

Pueden darse 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 incorrecto, potencial de abuso o dependencia

Pueden darse 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 puede presentar casos de tolerancia, aumento de la dosis, búsqueda compulsiva de drogas).

Encefalopatía

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

Precauciones sobre Excipientes

Lactosa Monohidratada: Este medicamento contiene lactosa monohidratada. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

REACCIONES ADVERSAS Y EFECTOS COLATERALES:

Las reacciones adversas comunicadas con más frecuencia son mareos y somnolencia.

En la tabla siguiente se relacionan las reacciones adversas que pueden presentarse ordenandas por sistema y frecuencia [muy frecuentes ( >1/10); frecuentes ( >1/100 y <1/10); poco frecuentes ( >1/1.000 y <1/100); raras ( >1/10.000 y <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.



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

En algunos pacientes pueden darse 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 pacientes con crisis parciales con o sin generalización secundaria puede ser similar al observado en adultos con epilepsia. Los acontecimientos adversos más frecuentes con el tratamiento de pregabalina pueden ser somnolencia, pirexia, infección de las vías respiratorias superiores, aumento del apetito, aumento de peso y nasofaringitis (ver posología y modo de uso y Mecanismo de acción).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema de Farmacovigilancia: farmacovigilancia@quimfa.com.py

INTERACCIONES CON MEDICAMENTOS Y ALIMENTOS:

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 y no se une a proteínas plasmáticas, no es probable que produzca interacciones farmacocinéticas o sea susceptible a las mismas.

En estudios in vivo y análisis farmacocinéticas de la población

No se observan 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 indica que los antidiabéticos orales, diuréticos, insulina, fenobarbital, tiagabina y topiramato, no presentan 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. En dosis múltiples orales de pregabalina administrada junto con oxicodona, lorazepam o etanol no producen efectos clínicamente relevantes sobre la respiración. Aunque pueden darse casos de insuficiencia respiratoria y coma en pacientes en tratamiento con pregabalina y 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 pacientes de edad avanzada. Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

SOBREDOSIFICACIÓN:

Los síntomas cuando se produce una sobredosis por pregabalina, pueden incluir somnolencia, estado de confusión, agitación e inquietud.

En raras ocasiones, se dan casos de coma.

El tratamiento de la sobredosis de pregabalina debe incluir medidas generales de soporte y puede incluir hemodiálisis si fuese necesario (ver Posología y Modo de uso).

En caso de sobredosis o ingesta accidental, consultar al Servicio de Toxicología del Hospital de EMERGENCIAS MEDICAS Tel.: 220-418 o el 204-800 (int. 011)

RESTRICCIONES DE USO

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.

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

Pregabalina se excreta en la leche materna (ver Propiedades Farmacocinéticas). 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.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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.

CONSERVACIÓN:

Almacenar a temperatura entre 15° y 30 °C.

PRESENTACION

Caja conteniendo 30 comprimidos triceptados

Este medicamento debe ser utilizado únicamente por prescripción médica y no podrá repetirse sin nueva indicación del facultativo. En caso de uso de este medicamento sin prescripción médica, la ocurrencia de efectos adversos e indeseables será de exclusiva responsabilidad de quién lo consuma.

Si Ud. es deportista y está sometido a control de doping, no consuma estos productos sin consultar a su médico.

D.T.: Q.F. Laura Ramírez

Reg. Prof. N° 4.142

Autorizado por D.N.V.S. del M.S.P. y B.S

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS