

Nº Ref.:MT1619408/21
GZR/AAC/shl

RESOLUCIÓN EXENTA RW Nº 15757/21
Santiago, 18 de junio de 2021

VISTO ESTOS ANTECEDENTES: la solicitud de D. Claudio Barrios Cartró, Responsable Técnico y D. Nicolás Donoso Semano, Representante Legal de Laboratorios Saval S.A., ingresada bajo la referencia Nº MT1619408, de fecha de 7 de junio de 2021, mediante la cual solicita modificación del folleto de información al profesional;

CONSIDERANDO:

PRIMERO: que, mediante la presentación de fecha 7 de junio de 2021, se solicitó modificación del texto del folleto de información al profesional que se señalan en anexo adjunto.

SEGUNDO: que, consta el pago de los derechos arancelarios correspondientes, mediante el comprobante de recaudación Nº 2021060731475768, emitido por Tesorería General de la República con fecha 7 de junio de 2021.

TERCERO: que, la propuesta presentada ha sido evaluada y corregida en función de lo autorizado en el registro sanitario; y

TENIENDO PRESENTE: las disposiciones del artículo 96º del Código Sanitario; del Reglamento del Sistema Nacional de Control de Productos Farmacéuticos, aprobado por el Decreto Supremo Nº 3 de 2010, del Ministerio de Salud; en uso de las facultades que me confieren los artículos 59º letra b) y 61º letra b), del Decreto con Fuerza de Ley Nº 1, de 2005 y las facultades delegadas por la Resolución Exenta Nº 191 de 05 de febrero de 2021, del Instituto de Salud Pública de Chile, dicto la siguiente:

R E S O L U C I Ó N

1.- **AUTORIZÁSE** el folleto de información al profesional para los productos farmacéuticos que a continuación se señalan, concedidos a Laboratorios Saval S.A.

NOMBRE PRODUCTO	
F-24558/19	- NEURUM COMPRIMIDOS 75 mg
F-24560/19	- NEURUM COMPRIMIDOS 150 mg

2.- **DÉJASE ESTABLECIDO** que la información evaluada en la solicitud para la aprobación de esta modificación al registro sanitario, corresponde a la entregada por el solicitante, el cual se hace responsable de la veracidad de los documentos que adjunta, conforme a lo dispuesto en el Art.210º del Código Penal y que la información proporcionada deberá estar a disposición de la Autoridad Sanitaria, para su verificación, cuando ésta lo requiera.

3.- **DÉJASE ESTABLECIDO** que el titular del registro tendrá un plazo de 6 meses a contar de la fecha de la presente resolución para actualizar la información en los anexos del registro que así lo requieran, sin necesidad de solicitar expresamente esta modificación al Instituto.

ANÓTESE Y COMUNÍQUESE
INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE
AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS
SUBDEPARTAMENTO DE REGISTRO SANITARIO
DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS BIOEQUIVALENTES
JEFATURA
ALEXIS ACEITUNO ÁLVAREZ PhD
JEFE SUBDEPARTAMENTO DE REGISTRO SANITARIO DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS BIOEQUIVALENTES
DEPARTAMENTO AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS
INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE

DISTRIBUCIÓN:
INTERESADO
ARCHIVO ANAMED



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

NEURUM COMPRIMIDOS 75 mg REG.ISP N° F-24558/19
NEURUM COMPRIMIDOS 150 mg REG.ISP N° F-24560/19

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

NEURUM COMPRIMIDOS

COMPOSICIÓN

Cada comprimido ranurado contiene:

Pregabalina 75,00 mg

Excipientes c.s.p.: Según última fórmula aprobada en el registro sanitario.

Pregabalina 150,00 mg

Excipientes c.s.p.: Según última fórmula aprobada en el registro sanitario.

DATOS CLÍNICOS

Indicaciones terapéuticas

Dolor neuropático en adultos

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 en pacientes a partir de los 12 años.

Trastorno de ansiedad generalizada

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

Fibromialgia

Pregabalina está indicada para el manejo del síndrome de fibromialgia.

Posología y forma de administración

Posología

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

Dolor neuropático

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

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE	
AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS	
SUBDEPTO. DE REGISTRO SANITARIO DE PRODUCTOS	
FARMACEUTICOS BIOEQUIVALENTES	
SECCIÓN REGISTRO DE PRODUCTOS BIOEQUIVALENTES	
22 JUN 2021	
N° Ref.	MT 1619408/21
Firma Profesional	

REF. MT1619408/21

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

NEURUM COMPRIMIDOS 75 mg REG.ISP N° F-24558/19

NEURUM COMPRIMIDOS 150 mg REG.ISP N° F-24560/19

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.

Fibromialgia

El rango de dosis es de 300 a 450 mg al día. La dosis inicial es de 50 mg tres veces al día (150 mg al día). La dosis se puede aumentar después de evaluar su eficacia y tolerabilidad a 300 mg al día, dividiendo su administración en dos o tres tomas. En pacientes que no experimentaron suficientes beneficios con 300 mg al día se puede aumentar a 450 mg al día, dividiendo su administración en 3 tomas. También se estudió con 600 mg al día, pero no se observó un beneficio adicional a esta dosis y tampoco fue muy bien tolerada. Y en vista a las reacciones adversas que se pueden producir por esta dosis no se recomienda una dosis mayor a 450 mg al día.

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 Advertencias y precauciones especiales de empleo 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 sección Propiedades farmacocinéticas), la

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

NEURUM COMPRIMIDOS 75 mg REG.ISP N° F-24558/19
NEURUM COMPRIMIDOS 150 mg REG.ISP N° F-24560/19

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:

$$A_{cr} \text{ (ml/min)} = \left[\frac{1,23 \times [140 - \text{edad (años)}] \times \text{peso(kg)}}{\text{Creatinina sérica (umol/l)}} \right] \times 0,85 \text{ si se trata de una mujer}$$

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

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

Aclaramiento de creatinina (Acr) (ml/min)	Dosis diaria total de pregabalina*		Posología
	Dosis inicial (mg/día)	Dosis máxima (mg/día)	
≥ 60	150	600	DVD o TVD
≥ 30 - < 60			DVD o TVD
≥ 15 - < 30			UVD o DVD
> 15			UVD
Dosis complementarias tras la hemodiálisis (mg)			
	25	100	Dosis única+

TVD = Tres veces al día

DVD = Dos veces al día

UVD = Una vez al día

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

+ La dosis complementaria es una única dosis adicional.

Insuficiencia hepática

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

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, Propiedades farmacodinámicas y Propiedades farmacocinéticas,

REF. MT1619408/21

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

NEURUM COMPRIMIDOS 75 mg REG.ISP N° F-24558/19

NEURUM COMPRIMIDOS 150 mg REG.ISP N° F-24560/19

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 sección Propiedades farmacocinéticas).

Forma de administración

Pregabalina se puede tomar con o sin alimentos.

Pregabalina se administra únicamente por vía oral.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la formulación.

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. Asimismo 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 Propiedades farmacodinámicas).

Durante el periodo postcomercialización también se han notificado reacciones adversas visuales

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

NEURUM COMPRIMIDOS 75 mg REG.ISP N° F-24558/19

NEURUM COMPRIMIDOS 150 mg REG.ISP N° F-24560/19

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 (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 (p. ej., agentes antiespasmódicos) necesarios para esta patología. Este hecho debe

REF. MT1619408/21

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

NEURUM COMPRIMIDOS 75 mg REG.ISP N° F-24558/19

NEURUM COMPRIMIDOS 150 mg REG.ISP N° F-24560/19

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 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).

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.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Dado que la pregabalina se excreta principalmente inalterada en orina, experimenta un

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

NEURUM COMPRIMIDOS 75 mg REG.ISP N° F-24558/19

NEURUM COMPRIMIDOS 150 mg REG.ISP N° F-24560/19

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. En ensayos clínicos controlados, dosis múltiples orales de pregabalina administrada junto con oxicodona, lorazepam o etanol no produjeron efectos clínicamente relevantes sobre la respiración. Durante la experiencia

postcomercialización se han notificado 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 voluntarios de edad avanzada. Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

La Administración de Alimentos y Medicamentos de EE. UU. (FDA) advierte que los pacientes con factores de riesgo respiratorio que usan gabapentina o pregabalina pueden sufrir graves dificultades respiratorias. Entre estos factores se incluyen el uso de analgésicos opioides y otros medicamentos que deprimen el sistema nervioso central, y trastornos como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) que disminuye la función pulmonar. Además, los adultos mayores corren un riesgo más alto.

Fertilidad, embarazo y lactancia

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

REF. MT1619408/21

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

NEURUM COMPRIMIDOS 75 mg REG.ISP N° F-24558/19

NEURUM COMPRIMIDOS 150 mg REG.ISP N° F-24560/19

Mujeres en edad fértil/Anticoncepción en hombre y mujeres

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

Embarazo

No existen datos suficientes sobre la utilización de pregabalina en mujeres embarazadas.

Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva (ver sección Datos preclínicos sobre seguridad). Se desconoce el riesgo en seres humanos.

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

Lactancia

Pregabalina se excreta en la leche materna (ver sección 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.

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 hembras 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 Datos preclínicos sobre seguridad).

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.

Reacciones adversas

~~El programa clínico de pregabalina incluyó a más de 8.900 pacientes expuestos a pregabalina, de~~

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

NEURUM COMPRIMIDOS 75 mg REG.ISP N° F-24558/19
NEURUM COMPRIMIDOS 150 mg REG.ISP N° F-24560/19

~~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.~~

En la tabla 2 siguiente 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 Contraindicaciones).

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

Tabla 2. Reacciones adversas de pregabalina

Sistema de clasificación de órganos	Reacciones adversas del fármaco
Infecciones e infestaciones	
Frecuentes	Nasofaringitis
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Poco frecuentes	Neutropenia
Trastornos del sistema inmunológico	
Poco frecuentes	<i>Hipersensibilidad</i>
Raras	<i>Angioedema, reacción alérgica</i>
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Frecuentes	Aumento del apetito
Poco frecuentes	Anorexia, hipoglucemia
Trastornos psiquiátricos	
Frecuentes	Estado de ánimo eufórico, confusión, irritabilidad,

REF. MT1619408/21

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

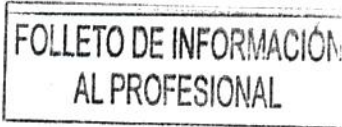
NEURUM COMPRIMIDOS 75 mg REG.ISP N° F-24558/19
NEURUM COMPRIMIDOS 150 mg REG.ISP N° F-24560/19

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

NEURUM COMPRIMIDOS 75 mg REG.ISP N° F-24558/19
NEURUM COMPRIMIDOS 150 mg REG.ISP N° F-24560/19

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	<i>Edema pulmonar</i> , sensación de opresión en la garganta
Trastornos gastrointestinales	
Frecuentes	Vómitos, náuseas, estreñimiento, <i>diarrea</i> , flatulencia, distensión abdominal, boca seca.
Poco frecuentes Raras	Enfermedad por reflujo gastroesofágico, hipersecreción salival, hipoestesia oral.
Raras	Ascitis, pancreatitis, <i>lengua hinchada</i> , disfagia.
Trastornos hepatobiliares	
Poco frecuentes	Enzimas hepáticas elevadas*
Raras	Ictericia
Muy raras	Insuficiencia hepática, hepatitis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Poco frecuentes	Erupción papular, urticaria, hiperhidrosis, <i>prurito</i> .
Raras	<i>Síndrome de Stevens Johnson</i> , sudor frío
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Frecuentes	Calambres musculares, artralgia, dolor de espalda, dolor en las extremidades, espasmo cervical.
Poco frecuentes	Hinchazón articular, mialgia, sacudidas musculares, dolor de cuello, rigidez muscular.
Raras	Rabdomiolisis
Trastornos renales y urinarios	
Poco frecuentes	Incontinencia urinaria, disuria.
Raras	Insuficiencia renal, oliguria, <i>retención urinaria</i>
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	
Frecuentes	Disfunción eréctil
Poco frecuentes	Disfunción sexual, eyaculación retardada, dismenorrea, dolor de mama.
Raras	Amenorrea, secreción mamaria, aumento de tamaño de la mama, <i>ginecomastia</i> .
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Frecuentes	Edema periférico, edema, marcha anormal, caídas, sensación de embriaguez, sensación anormal, fatiga.
Poco frecuentes	Edema generalizado, <i>edema facial</i> , opresión en el pecho, dolor, pirexia, sed, escalofríos, astenia.



REF. MT1619408/21

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

NEURUM COMPRIMIDOS 75 mg REG.ISP N° F-24558/19

NEURUM COMPRIMIDOS 150 mg REG.ISP N° F-24560/19

Exploraciones complementarias	
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	Recuento disminuido de leucocitos

*Alanina aminotransferasa elevada (ALT) y 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.

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 del área de la salud a notificar las sospechas de reacciones adversas.

Sobredosis: Durante la experiencia postcomercialización, las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia cuando se produjo una sobredosis con Pregabalina, incluyeron somnolencia, estado de confusión, agitación e inquietud. También se han notificado crisis epilépticas. 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 Posología y forma de administración Tabla 1).

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas

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

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

Mecanismo de acción

La pregabalina se une a una subunidad auxiliar (proteína $\alpha 2\text{-}\delta$) de los canales de calcio dependientes del voltaje en el Sistema Nervioso Central.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

NEURUM COMPRIMIDOS 75 mg REG.ISP N° F-24558/19

NEURUM COMPRIMIDOS 150 mg REG.ISP N° F-24560/19

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 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

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

Biotransformación

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

Eliminación

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

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

REF. MT1619408/21

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

NEURUM COMPRIMIDOS 75 mg REG.ISP N° F-24558/19

NEURUM COMPRIMIDOS 150 mg REG.ISP N° F-24560/19

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 Posología y forma de administración 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

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

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

Los parámetros de C_{max} y AUC de pregabalina aumentaron 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.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

NEURUM COMPRIMIDOS 75 mg REG.ISP N° F-24558/19

NEURUM COMPRIMIDOS 150 mg REG.ISP N° F-24560/19

La semivida terminal promedio de pregabalina fue, 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 análisis de farmacocinética poblacional mostró que el aclaramiento de creatinina era 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 eran similares en los pacientes pediátricos y adultos.

No se ha estudiado la farmacocinética de pregabalina en pacientes de menos de 3 meses de edad (ver secciones Posología y forma de administración, Reacciones adversas y Propiedades farmacodinámicas).

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 sección Posología y forma de administración 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.

Datos preclínicos sobre seguridad

En los estudios convencionales sobre farmacología de seguridad en animales, la pregabalina fue bien tolerada a dosis clínicamente relevantes. En estudios de toxicidad de dosis repetidas en ratas y monos se observaron efectos en el SNC, incluyendo hipoactividad, hiperactividad y ataxia. Se observó un aumento en la incidencia de atrofia retiniana, observada frecuentemente en ratas albinas ancianas, tras la exposición a largo plazo de pregabalina a exposiciones ≥ 5 veces la exposición media en humanos a la dosis clínica máxima recomendada.

La pregabalina no fue teratogena 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.

REF. MT1619408/21

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

NEURUM COMPRIMIDOS 75 mg REG.ISP N° F-24558/19

NEURUM COMPRIMIDOS 150 mg REG.ISP N° F-24560/19

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.

Bibliografía

1.- Folleto profesional para Lyrica, publicado por la AEMPS, Julio 2004 en el link:
https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/04279012/FT_04279012.pdf