

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**PREGALEX COMPRIMIDOS 75 mg****FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL****PREGALEX COMPRIMIDOS 75 mg**

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE	
AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS	
SUBDEPTO. REGISTRO Y AUTORIZACIONES SANITARIAS	
OFICINA PRODUCTOS FARMACÉUTICOS NUEVOS	
23 JUN 2014	
N° Ref.:	MT553664/14
N° Registro:	S-16184/12
Firma Profesional:	

1. COMPOSICION:

Cada comprimido contiene:

Pregabalina 75 mg

Excipientes: ~~almidón glicolato de sodio, celulosa microcristalina, lactosa monohidrato, estearato de magnesio, dióxido de silicio coloidal, c.s.~~

Según última fórmula aprobada en el registro sanitario.

Grupo farmacoterapéutico: Antiepilépticos, cAnalgésico neuropático.

Código ATC: N03AX16.

2. ACCIONES

El dolor por definición es una experiencia sensorial y emocional desagradable, asociada a lesión tisular real o potencial, o descrita en términos de dicho daño. Se puede clasificar de acuerdo a la duración (momento de aparición y desaparición del mismo) o de acuerdo al estímulo que lo produce, independientemente del tiempo de duración.

Con respecto a la duración, el dolor se divide en Dolor Agudo y Dolor Crónico.

El dolor agudo tradicionalmente se define como un dolor que dura menos de 3 a 6 meses y se instala generalmente de manera rápida como complejas experiencias sensoriales (de los sentidos) y emocionales asociadas a respuestas autonómicas (del sistema nervioso autónomo), y psicológicas. Dentro de éste dolor podemos encontrar: el dolor postoperatorio, dolor del cólico renal, dolor del cólico intestinal y el dolor traumático (después de una fractura, un esguince, un golpe).

El dolor crónico como un dolor recurrente que persiste durante el curso natural de un daño, asociado a procesos o patologías duraderas, intermitentes y/o repetitivas, y en un término de duración puede ir de 2-3 semanas a 6 meses. Dentro de éste encontramos: Personas que padecen artrosis, dolor lumbar crónico, cefalea crónica, dolor visceral crónica y el dolor neuropático.

La otra forma de clasificación del dolor es de acuerdo al estímulo que lo produce y dentro de ésta, se encuentra el Dolor Nociceptivo y el Dolor Neuropático:

Se llama dolor nociceptivo a la respuesta normal y adecuada (o fisiológica) a un estímulo que causa dolor.

Y el dolor neuropático es aquél producido por una respuesta, anormal o inadecuada del sistema nervioso, debido a una lesión o mal funcionamiento de las células nerviosas.

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

PREGALEX COMPRIMIDOS 75 mg

El dolor neuropático se puede manifestar como dolor espontáneo producido sin un estímulo o como hipersensibilidad al dolor, desencadenada por un estímulo y que obedece a una lesión demostrable o no de un nervio. Se inicia con una lesión o disfunción primaria del sistema nervioso periférico o central, debida a mecanismos anormales mediados a nivel periférico o central, que pueden o no implicar la estimulación del nociceptor.

Dentro de la gran variedad de medicamento usados para el tratamiento del dolor podemos nombrar: Antiinflamatorios no esteroides (AINES), Corticoides, Opioides orales y sus derivados (Tramadol), Antidepresivos IMAO (Amitriptilina, doxepina, nortriptilina, trazodona), Anticonvulsivantes (carbamazepina, Gabapentina), Clonidina, Clonazepam, Baclofen y Capsaicina. La mayoría de estos medicamentos no alivian el dolor neuropático, como es el caso de los analgésicos convencionales, y es por esto que los llamados agentes adyuvantes (neuromoduladores) en el tratamiento del dolor crónico, pasaron a ser fármacos de primera elección en el tratamiento del esta patología.

Los antidepresivos y los medicamentos contra las convulsiones, que interfieren en la transmisión de las señales de dolor hacia el cerebro, son muy útiles para el tratamiento del dolor neuropático. Estos fármacos a veces demoran un tiempo en ejercer su acción para ayudar a aliviar el dolor y en ocasiones el dolor no cede totalmente con estos medicamentos, pero logran un alivio que lo hace tolerable y mejora la calidad de vida.

La epilepsia tiene su origen en unos cambios breves y repentinos del funcionamiento del cerebro, por esta razón, se trata de una afección neurológica, crónica producida por diferentes etiologías y caracterizada por la descarga excesiva de neuronas a nivel cerebral (crisis epiléptica) y con repeticiones. Ésta consiste en fenómenos anormales bruscos y transitorios que incluye alteraciones de la conciencia, motora, sensorial, autonómica, psicológica, que son percibidos por el paciente o un cercano.

Existen varias formas de presentación de las crisis epilépticas:

- **Crisis Parcial:** aquellas en las que las manifestaciones clínicas y electroencefalográficas responden a la activación de un área cerebral determinada y se presentan con sensaciones subjetivas extrañas o difíciles de describir o con fenómenos auditivos, visuales, sensación de hormigueo. Estos síntomas pueden aparecer en forma aislada o dar paso a una pérdida de conocimiento con movimientos automáticos de la boca, de las manos o de otra parte del cuerpo, como también sacudidas de una extremidad o de la mitad de la cara, sin pérdida de conocimiento.
- **Crisis Generalizada:** las manifestaciones clínicas responden a la activación de ambos hemisferios cerebrales y pueden presentarse con pérdida brusca de conocimiento con caída al suelo, contractura de los músculos de las extremidades y de la cara seguidas de sacudidas rítmicas. También, especialmente en niños y

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

PREGALEX COMPRIMIDOS 75 mg

adolescentes, se presentan con una pérdida de conocimiento, sin caída al suelo ni convulsiones, de segundos de duración y con rápida recuperación.

- **Crisis Simple:** cuando durante la crisis se conserva el nivel de conciencia.
- **Crisis Compleja:** cuando existe alteración del nivel de conciencia.

Una de las formas más típica de la epilepsia es conocida también como "Gran Mal" que se presenta con movimientos de las 4 extremidades tipo sacudidas, donde se pierde la conciencia y el control de los esfínteres, dura segundos o algunos minutos, cuando persiste se llama estado epiléptico.

Otras formas son las conocidas como "Ausencias o Petit Mal", frecuentes en niños y sus síntomas pueden ser muy variados y repentinos donde no siempre se altera el estado de alerta del paciente.

La epilepsia presenta varias causas dentro de las cuales podemos encontrar: la edad, herencia (no en todos los casos), anoxia cerebral (durante el parto o en la infancia, por convulsión febril o enfermedad cerebrovascular), traumatismos craneoencefálicos, tumores cerebrales primarios y secundarios, enfermedades infecciosas (meningitis, encefalitis, abscesos cerebrales bacterianos o parasitarios), enfermedades degenerativas del sistema nervioso central, trastornos metabólicos adquiridos (hipoglucemia, hipocalcemia, hipernatremia, insuficiencia renal crónica), alcohol y tóxicos (plomo, mercurio, monóxido de carbono).

El tratamiento de la epilepsia depende del tipo que se quiera tratar, ya que dependiendo si es generalizada, parcial, gran mal o ausencia van a ser los medicamentos utilizados como de 1º elección. Dentro de los medicamentos comúnmente usados en esta patología están el ácido valproico, lamotrigina, carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, clonazepam, clobazam, topiramato, primidona, etosuximida y gabapentina.

La Pregabalina es un potente neuromodulador que actúa disminuyendo la hiperexcitabilidad neuronal patológica, restaurando la función y la actividad neuronal normales. Tiene un perfil farmacológico similar al de la gabapentina (aunque es más potente y eficaz que éste) ya que ambas sustancias son análogas del GABA pero no actúan sobre este receptor y la actividad farmacológica de ambas es similar, pero no idénticas.

Su acción la ejerce a través del bloqueo de los canales de calcio voltaje dependientes por su afinidad con la proteína alfa 2-delta, disminuyendo de esta forma la liberación de aminoácidos excitadores. Pregabalina y los ligandos de $\alpha_2\delta$ de canales de calcio muestran aportaciones relevantes en el tratamiento de la epilepsia y el dolor neuropático.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**PREGALEX COMPRIMIDOS 75 mg**

En el tratamiento del dolor neuropático periférico, si los criterios de eficacia utilizados son tanto el alivio del dolor como la calidad de vida, se ha sugerido que gabapentina/pregabalina sean los medicamentos de elección.

El efecto antiepiléptico de pregabalina se debe probablemente a su capacidad para disminuir la liberación de neurotransmisores en las neuronas epileptogénicas activadas, sin que se hayan demostrado efectos sobre los receptores o los sistemas de neurotransducción asociados de tipo gabaérgico. En varios ensayos clínicos ha demostrado ser eficaz y bien tolerada en el tratamiento combinado de las crisis epilépticas parciales como también fue superior al placebo en el control del dolor neuropático asociado a la neuropatía diabética y la neuralgia postherpética.

3. MECANISMO DE ACCION

El mecanismo de acción de pregabalina es desconocido, pero se cree que disminuye la hiperexcitabilidad neuronal debido a que se une con alta afinidad a una subunidad auxiliar la proteína $\alpha 2-\delta$ de los canales de calcio dependiente de voltaje en los tejidos del sistema nervioso central (SNC). In vitro, reduce la liberación de varios de los neurotransmisores dependientes de calcio, como son el glutamato, noradrenalina y sustancia P, posiblemente por la modulación en la función de los canales de calcio. Pregabalina es un derivado estructural de los inhibidores del neurotransmisor ácido gamma-aminobutírico (GABA), pero no interactúa directamente con los receptores de GABA_A y GABA_B o a los receptores benzodiazepínico, además no es inhibidor de la captación ni de la degradación de GABA. En cultivos de neuronas expuestas a prolongadas aplicaciones de pregabalina incrementa la densidad de la proteína transportadora de GABA e incrementa la tasa del transportador funcional de GABA. Además pregabalina no bloquea los canales de sodio, no es activa frente a los receptores opioides, dopaminérgicos y serotoninérgicos, no inhibe la recaptación de dopamina, serotonina y noradrenalina; y no altera la actividad de la enzima ciclooxigenasa (COX).

4. FARMACOCINÉTICA

Absorción: Es rápidamente y bien absorbida cuando se administración oralmente y en ayunas. El peak de concentración plasmática ocurre a las 1.5 horas. Su biodisponibilidad es aproximadamente de un 90% y es independiente de la dosis. Luego de una dosis simple (20-300 mg) o de dosis múltiples (75-900 mg/día) la concentración máxima plasmática (C_{max}) y el área bajo la curva (AUC) incrementan linealmente y la concentración en el stady-state (C_{ss}) se alcanza a las 24 a 48 horas.

La absorción disminuye cuando se ingieren alimentos resultando en un decrecimiento de C_{max} de aproximadamente 25% a 80% y un incremento en el T_{max} de aproximadamente 3 horas. Sin embargo, la administración de pregabalina con alimentos no presenta un efecto relevante en la absorción total este, por esto se puede administrar con o sin alimentos.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**PREGALEX COMPRIMIDOS 75 mg**

La absorción de la dosis múltiple se puede ser predecir a partir de los datos de la dosis simple.

Distribución: No se une a proteínas plasmáticas y su volumen de distribución (Vd) aparente luego de la administración oral es de 0.5 L/Kg.

Es sustrato del sistema de transporte L, el cual es responsable de transportar largos aminoácidos a través de la barrera hematoencefálica (BBB).

Atraviesa fácilmente la BBB en ratones, ratas y monos. También atraviesa la placenta en ratas y se encuentra en la leche materna de ratas.

Metabolismo: Experimenta un insignificante metabolismo en humanos (menos del 2% de la dosis es recuperada como metabolito en la orina). Estudios preclínicos mostraron que pregabalina (enantiómero S) no experimenta racemización al enantiómero R en ratones, ratas, conejos o monos.

Eliminación: Es eliminada de la circulación sistémica principalmente por excreción renal como fármaco inalterado. Presenta una vida media de eliminación de 6.3 horas en sujetos con una función renal normal. El clearance renal promedio fue estimado en 67.0 a 80.9 mL/min en sujetos jóvenes sanos y dado que pregabalina no presenta unión a proteínas plasmáticas, estos valores se darían por una posible reabsorción tubular renal implicada. Luego de una dosis radiactiva de pregabalina, aproximadamente el 90% de ésta es eliminada en forma inalterada a través de la orina y el metabolito encontrado en forma mayoritaria en la orina, es el derivado N-metilado, correspondiente a un 0.9% de la dosis administrada.

La eliminación es casi proporcional al clearance de creatinina (CLcr)

5. INDICACIONES Y USOS

Indicado para:

- El tratamiento del dolor neuropático en adultos
- Como terapia coadyuvante de convulsiones parciales, con o sin generalización secundaria en pacientes a partir de los 12 años de edad.
- **Para el manejo del síndrome de la fibromialgia**
- **Pregabalina está indicada en el tratamiento del Trastorno de Ansiedad Generalizada (TAG) en adultos.**

6. INTERACCIONES

Al no ser sustrato del sistema enzimático Citocromo P450, su capacidad de interacción con otros fármacos es casi nula.

Gabapentina reduce en forma poco significativa la absorción de pregabalina.

En el uso concomitante con otros anticonvulsivantes, éstos no alteran las concentraciones plasmáticas de pregabalina.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**PREGALEX COMPRIMIDOS 75 mg****7. CONTRAINDICACIONES**

Esta contraindicada en pacientes con hipersensibilidad a pregabalina o sus excipientes.

8. PRECAUCIONES GENERALES**Insuficiencia Renal**

El clearance de pregabalina es proporcional al clearance de creatinina, por lo tanto se debe tener precaución con el uso de pregabalina en pacientes que presentan una reducción en la función renal y realizar un ajuste de dosis en función del clearance de creatinina en este tipo de pacientes.

Otros

Como todo antiepiléptico, se debe tener precaución en la discontinuación del tratamiento, el cual debe realizarse en un período de aproximadamente 1 semana y de en forma gradual para minimizar el potencial incremento de la frecuencia de ataques. Si no se realiza de esta forma y el medicamento se discontinúa de forma abrupta, se pueden presentar síntomas como insomnio, náuseas, dolor de cabeza y diarrea.

El tratamiento con pregabalina puede causar edema principalmente descrito por edema periférico, pero este daño no se asocia a un deterioro en la función renal o hepática.

No se aconseja el uso de pregabalina en niños menores a 12 años, dado que no se ha establecido su seguridad y eficacia en este tipo de pacientes.

Se debe tener cuidado con los pacientes ancianos, debido a que al aumentar la somnolencia en estos pacientes, puede verse incrementado el riesgo de caídas.

Al presentar somnolencia como efectos secundario, se debe evitar la conducción de vehículos y maquinaria pesada.

Embarazo y Lactancia

No existen datos adecuados sobre el uso de pregabalina en pacientes embarazadas. Estudios en animales demostraron la toxicidad reproductiva, pero se desconoce el riesgo potencial en humanos.

No se debe usar en este tipo de pacientes a menos que el beneficio a la madre sobrepase el riesgo potencial al feto.

Estudios en animales encontraron presencia de pregabalina en leche materna de rata, pero no se sabe si se excreta en la leche materna humana, por lo tanto no está recomendado su uso en la lactancia.

9. REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas más comunes fueron mareos y somnolencia con intensidades variables.



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**PREGALEX COMPRIMIDOS 75 mg**

Otras reacciones adversas menos comunes son: ataxia, temblor, vértigo, visión borrosa, diplopía, reducción de la libido, irritabilidad, estado de ánimo eufórico disfunción eréctil (1-10% de los pacientes) y aumento de apetito.

10. SOBREDOSIS

En sobredosis de hasta 15 g, no se informaron reacciones adversas inesperadas

El tratamiento de una sobredosis debe incluir medidas de apoyo generales e incluir hemodiálisis en paciente con insuficiencia renal si es necesario.

11.POSOLOGIA

Vía: Oral

Dosificación y Modo de empleo**✦ Adultos****Tratamiento del dolor neuropático:**

Se recomienda una dosis inicial de 75 mg dos veces al día (150 mg total diario). Estudios clínicos han demostrado eficacia de pregabalina en rangos de dosis entre 150 a 600 mg/diarios. Para la mayoría de los pacientes, la dosis óptima es de 150 mg diarios. De ser necesario, la dosis puede aumentarse a 150 mg dos veces al día tras un intervalo de 3 a 7 días o a 300 mg dos veces al día en un período de una semana adicional.

Coadyuvante en el tratamiento de epilepsia:

La dosis efectiva recomendada es 75 mg dos veces al día con o sin alimentos. Estudios clínicos han demostrado eficacia clínica de pregabalina en rangos de dosis entre 150 a 600 mg/diarios. De ser necesario, y dependiendo de la tolerancia y respuesta del paciente, la dosis puede aumentarse a 150 mg dos veces al día tras un intervalo de 3 a 7 días o a 300 mg dos veces al día en un período de una semana adicional.

Fibromialgia:

El rango de dosis usual para la mayoría de los pacientes es 300 a 450 mg por día administrados en 2 dosis divididas. La administración deberá comenzar a 75 mg dos veces por día (150 mg/día) y puede ser aumentada a 150 mg dos veces al día (300 mg/día) en una semana en base a la eficacia y la tolerabilidad. Los pacientes que no obtengan suficientes beneficios con 300 mg/día pueden tener un aumento adicional a 225 mg dos veces al día (450 mg/día). Si es necesario, en algunos pacientes, en base a la tolerabilidad y respuesta individual, la dosis se puede aumentar al máximo de 600 mg/día

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**PREGALEX COMPRIMIDOS 75 mg**

después de una semana adicional. Debido a que las reacciones adversas son dosis dependientes, no se recomiendan tratamientos con dosis mayores a 450 mg/día.

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.

✦ Adolescentes (12 a 17 años)

Epilepsia: Pueden recibir la misma dosis que los pacientes adultos.

Dolor neuropático: No está establecido.

La retirada del medicamento se debe realizar en forma gradual durante un período de 1 semana, para minimizar el potencial incremento de frecuencias de ataque.

La administración de la dosis puede ser con o sin alimento

✦ Insuficiencia Renal

Debido a que casi la totalidad del medicamento se excreta por vía renal, en pacientes que presenten una reducción en su función renal se debe realizar una disminución de la dosis según el clearance de creatinina. Para esto, la dosis se debe estimar según la fórmula:

$$CL_{cr} = \frac{[(140 - \text{Edad}) \times \text{Peso}]}{72 \times \text{creatinina sérica (mg/dL)}} \times 0.85 \text{ (si el paciente es mujer)}$$

Con clearance de creatinina:

- > 60 mL/min: La dosis inicial y la dosis máxima son las mismas que para cualquier paciente.
- 30-60 mL/min: La dosis inicial es de 75 mg/día dividido en 2 a 3 tomas y la dosis máxima es de 300 mg/día.
- 15-30 mL/min: Dosis inicial 25-50 mg/día dividido en 2 a 3 tomas y la dosis máxima es de 150 mg/día.
- < 15 mL/min: Solo 25 mg/día con una dosis máxima de 75 mg/día.

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL