

**FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONISTA
NEURUM CÁPSULAS 150 mg**

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS DIVISIÓN REGISTRO Y AUTORIZACIÓN OFICINA PRODUCTOS FARMACÉUTICOS NEURUM S
28 FEB 2012
N° Ref.: <u>MT 265328/11</u> N° Registro: <u>F-15733/11</u> Firma Profesional: _____

COMPOSICIÓN

Cada Cápsula contiene: _____

~~Pregabalina _____ 50 mg~~~~Excipientes c.s.p.~~

~~Excipientes: Almidón pregelatinizado, talco, dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio, lactosa monohidrato, colorante FD&C azul #1, colorante FD&C amarillo #5, colorante FD&C amarillo #6, dióxido de titanio, gelatina.~~

Cada Cápsula contiene:

Pregabalina 75 o 150 mg

Excipientes c.s.p.

~~Excipientes: Almidón pregelatinizado, talco, dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio, lactosa monohidrato, colorante FD&C rojo #40, colorante FD&C azul #1, colorante FD&C amarillo #6, dióxido de titanio, gelatina.~~

Según último aprobado en registro sanitario**FARMACOLOGÍA**

Pregabalina es un análogo del ácido gamma-aminobutírico (ácido (S)-3-(aminometil)-5-metilhexanoico) con una estructura similar y acciones similares a la gabapentina. Al igual que la gabapentina, pregabalina tiene actividad antiepiléptica, analgésica y ansiolítica y ha demostrado mayor potencia que gabapentina en el control del dolor y de trastornos convulsivos.

MECANISMO DE ACCIÓN

Pregabalina es un ligando de una subunidad auxiliar de los canales de calcio dependientes del voltaje en el sistema nervioso central, y actúa desplazando potencialmente a (3H)-gabapentina. Aunque no se conoce con exactitud el mecanismo de acción, sí se sabe que no tiene interacción con los receptores a GABA-A o B, ni afecta a la recaptación del GABA. En términos generales se puede decir que Pregabalina actúa a través del bloqueo de los canales de calcio reduciendo la entrada de este ión en las terminaciones nerviosas presinápticas, disminuyendo la liberación de neurotransmisores excitadores (glutamato, noradrenalina y sustancia P), dando como resultado un bloqueo de la dispersión de la señal excitatoria neuronal.

PERFIL FARMACOCINÉTICO**Absorción:**

Pregabalina se absorbe rápidamente cuando se administra en ayunas, alcanzando concentraciones plasmáticas máximas una hora después de la administración tanto de dosis única como de dosis múltiples. La biodisponibilidad oral de pregabalina se estima que es \geq

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

Ref.:MT265328/11

Reg.ISP N°:F-15733/11

**FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
NEURUM CÁPSULAS 150 mg**

90% y es independiente de la dosis. Tras la administración repetida, el estado estacionario se alcanza entre las 24 y 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:

Pregabalina no se une a proteínas plasmáticas, cruza la barrera hematoencefálica de ratones, ratas y monos. Además, se ha demostrado que Pregabalina cruza la placenta en ratas y está presente en la leche en ratas lactantes.

Metabolismo:

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. No hubo indicios de racemización del S-enantiómero de pregabalina al R-enantiómero.

Excreción:

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.

Farmacocinética en poblaciones especiales

Género

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

Efecto de la raza

Los ensayos clínicos realizados en diferentes poblaciones demostraron que la farmacocinética de pregabalina no se modifica significativamente según la raza (caucásica, negra e hispánica).

Efecto de la edad

Ancianos (65 años o más): 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 debido a la edad.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

**FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
NEURUM CÁPSULAS 150 mg**

Niños: La farmacocinética de pregabalina no ha sido estudiada adecuadamente en pacientes pediátricos.

Deterioro de la función hepática

No es posible prever que una alteración de la función hepática altere de forma significativa las concentraciones plasmáticas de pregabalina.

Deterioro de la función renal

Dado que la principal vía de eliminación es renal, en pacientes con insuficiencia renal es necesaria una reducción de la dosis; tras una hemodiálisis se necesita una dosis complementaria.

Carcinogénesis, mutagénesis y deterioro de la fertilidad**Carcinogénesis**

Un aumento dosis dependiente en la incidencia de tumores vasculares malignos (hemangiosarcomas) se observó en dos razas de ratones (B6C3F1 y CD-1) que se les administró pregabalina (200, 1000 o 5000 mg/Kg) en la dieta por dos años. El área bajo la curva (ABC) de pregabalina plasmática en ratones que recibían dosis más bajas que la necesaria para un aumento de hemangiosarcomas era aproximadamente igual al ABC de un humano al que se administra la dosis máxima recomendada de 600 mg/día. No se estableció una dosis sin efecto de inducción de hemangiosarcomas en ratones. No hubo evidencia de carcinogénesis en dos estudios con ratas Wistar después de la administración diaria de pregabalina por dos años con las dosis (50, 150 o 450 mg/Kg en machos y 100, 300 o 900 mg/Kg en hembras), que se asociaran a concentraciones plasmáticas de hombres y mujeres expuestos a la dosis recomendada máxima por 14 y 24 veces, respectivamente.

Mutagénesis

In vitro pregabalina no fue mutagénica en bacterias o en células de mamíferos. No fue clastogénica en los sistemas de mamíferos in vitro e in vivo. Y no indujo a una síntesis descontrolada de DNA en hepatocitos de ratas.

Deterioro de la Fertilidad

En estudios de fertilidad se administró pregabalina por vía oral (50 a 2500 mg/Kg) a ratas machos antes y durante el apareamiento con ratas hembras sin tratar, se observaron efectos adversos en reproducción y desarrollo.

La dosis sin efecto de toxicidad reproductiva masculina (100 mg/Kg) en estos estudios fue relacionada con el área bajo la curva (ABC) de pregabalina plasmática tras administración de aproximadamente 3 veces la dosis máxima recomendada en humanos (600 mg/Kg).

La dosis sin efecto histopatológico en los órganos reproductores de ratas machos (250 mg/Kg) fue relacionada con el ABC de la administración de aproximadamente 8 veces la dosis máxima diaria en humanos.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

**FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
NEURUM CÁPSULAS 150 mg**

En estudios de fertilidad en ratas hembras a las que se administró pregabalina (500, 1250 o 2500 mg/Kg) por vía oral antes y durante el apareamiento y en la etapa temprana de gestación, se observó con todas las dosis una interrupción del ciclo estrogénico y un aumento en los días de apareamiento, y un aumento de letalidad embrionaria con dosis más altas. Las dosis bajas en este estudio produjeron un ABC aproximada a la de un humano después de la administración de 9 veces la dosis máxima recomendada. La dosis sin efectos tóxicos en la reproducción femenina en ratas no fue establecida.

En Humanos:

En un estudio doble ciego, placebo controlado, para evaluar los efectos de pregabalina en la motilidad de los espermatozoides en 30 hombres sanos a quienes se administró una dosis de 600 mg/día. Después de 3 meses de tratamiento (un ciclo de espermatozoides completo) la diferencia porcentual en la motilidad normal de espermatozoides entre los sujetos placebo y los sujetos en tratamiento con pregabalina fue < 4% y ningún grupo tuvo una diferencia de la media mayor al 2%. Efectos sobre otros parámetros reproductores masculinos no fueron estudiados adecuadamente.

INDICACIONES CLÍNICAS

Pregabalina está indicada en el tratamiento de:

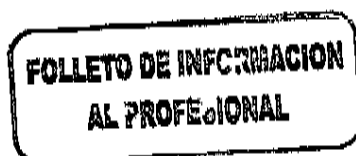
- Dolor neuropático **en adultos.**
- Trastorno de ansiedad generalizada
- Fibromialgia
- Terapia coadyuvante en cuadros epilépticos con crisis convulsivas parciales, con o sin generalización secundaria **en pacientes a partir de los 12 años de edad.**

CONTRAINDICACIONES

Pregabalina está contraindicado en hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los componentes de la formulación.

PRECAUCIONES – 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 hipoglicemiantes.



**FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
NEURUM CÁPSULAS 150 mg**

Reacciones de hipersensibilidad: Durante el periodo post-comercialización 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.

Marcos, somnolencia, pérdida de conocimiento, confusión y deterioro mental: El tratamiento con pregabalina se ha asociado a marcos y somnolencia, lo cual podría incrementar los casos de lesiones accidentales (caídas) en la población anciana. 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: 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.

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 antiépiléptica concomitante: No hay datos suficientes que permitan suprimir la medicación antiépiléptica concomitante, tras alcanzar el control de las crisis con pregabalina en el tratamiento combinado.

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, cefalea, náuseas, ansiedad, diarrea, síndrome gripal, nerviosismo, depresión, dolor, convulsiones, hiperhidrosis y mareos. 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 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.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

**FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
NEURUM CÁPSULAS 150 mg**

Insuficiencia cardíaca congestiva: Durante la experiencia post-comercialización 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 tratar esta patología. Este hecho debe tenerse en cuenta cuando se prescriba pregabalina en estos casos.

Ideación y comportamiento suicida:

Se han notificado casos de ideación y comportamiento suicida en pacientes tratados con medicamentos antiepilépticos en distintas indicaciones. Un metaanálisis de ensayos clínicos controlados con placebo, aleatorizados, con fármacos antiepilépticos, ha mostrado también un pequeño aumento del riesgo de pensamientos y comportamiento suicida. Se desconoce el mecanismo por el que se produce este fenómeno, 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 pensamiento y comportamiento suicida, y debe considerarse el tratamiento adecuado. Se debe aconsejar a los pacientes (y a sus cuidadores) que consulten a su médico si aparecen síntomas de este tipo.

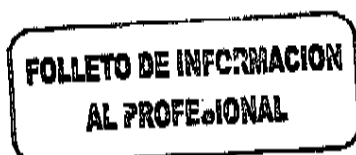
Disminución de la funcionalidad del tracto gastrointestinal inferior:

Durante el periodo post-comercialización se han notificado 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. Si se requiere 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 monitorizados para detectar síntomas de abuso con pregabalina.

Encefalopatía:



**FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
NEURUM CÁPSULAS 150 mg**

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

Potencial tumorigeno: En estudios in vivo sobre la carcinogenicidad de pregabalina hubo una alta incidencia inesperada de hemangiosarcomas en dos razas diferentes de ratones. La significancia clínica de este descubrimiento es incierta. La experiencia clínica durante el período pre-comercialización de pregabalina no proporciona ningún medio directo para evaluar el potencial inductor de tumores en humanos.

En un estudio clínico cruzado de 6396 pacientes mayores de 12 años, se reportó en 57 pacientes la aparición o un empeoramiento de tumores existentes. Sin tener conocimiento de la incidencia y recurrencia en una población similar sin tener tratamiento con pregabalina es imposible saber si esta incidencia es afectada o no por el tratamiento.

Elevación de creatinina renal: El tratamiento con pregabalina está asociado con elevaciones de la creatinina renal. Hay que indicar a los pacientes que reporten dolores musculares inexplicables, sensibilidad o debilidad, especialmente si estos síntomas están acompañados de malestares y fiebre. Discontinuar el tratamiento con pregabalina si se diagnostica o se sospecha de miopatía o si los niveles de creatinina quinasa aumentan.

Disminución del conteo de plaquetas: El tratamiento con pregabalina se ha asociado con disminución del conteo de plaquetas. En ensayos controlados aleatorios, pregabalina no fue asociada con un aumento en reacciones adversas relacionadas con la sangre.

Prolongación del intervalo PR: El tratamiento con pregabalina fue asociado con una prolongación del intervalo PR. En análisis de datos de ensayos clínicos de ECG el aumento promedio del intervalo PR fue 3 – 6 mseg con dosis de pregabalina \geq 300 mg/día. La diferencia promedio no fue asociada con un mayor riesgo de aumentar el PR \geq 25%, un porcentaje mayor de sujetos en tratamiento tuvieron un PR $>$ 200 mseg, o un mayor riesgo de reacciones adversas de bloqueo AV de segundo o tercer grado.

En un subgrupo de análisis se concluyó como no probable la prolongación del intervalo PR en pacientes que tienen como normal el PR prolongado o en pacientes que toman medicamentos que aumentan la prolongación de PR. Aunque estos análisis no fueron considerados como definitivos porque el número de pacientes fue muy limitado.

Información para los pacientes

Algunos diabéticos pueden ganar peso durante el tratamiento con Pregabalina, y pueden precisar un ajuste de la medicación hipoglucemiante.

El tratamiento con Pregablina se ha asociado con mareos y somnolencia, lo cual podría incrementar los casos de lesiones accidentales en la población anciana. Por tanto, se debe aconsejar a los pacientes que tengan precaución hasta que se familiaricen con los efectos potenciales del fármaco. Se debe advertir a los pacientes que no conduzcan, ni manejen maquinaria pesada ni realicen otra actividad potencialmente peligrosa hasta evaluar si este

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

**FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
NEURUM CÁPSULAS 150 mg**

medicamento afecta su capacidad para realizar estas actividades.

EMBARAZO Y LACTANCIA

Embarazo: No existen datos suficientes sobre la utilización de pregabalina en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva. 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: 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.

REACCIONES ADVERSAS

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 $\leq 1/10$); 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 de otros fármacos concomitantemente.

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.

Infecciones e infestaciones

Poco frecuentes: Nasofaringitis

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

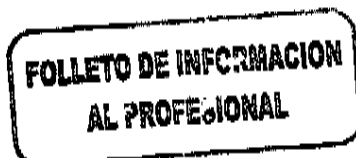
Poco frecuentes: Anemia, leucocitosis, leucopenia, trombocitopenia, linfadenopatía.

Raras: Neutropenia, mielofibrosis, disminución de protombina, policitemia, trombocitemia.

Trastornos del sistema inmunológico

Frecuencia no conocida: Hipersensibilidad, angioedema, reacción alérgica.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición



FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL NEURUM CÁPSULAS 150 mg

<u>Frecuentes:</u>	Aumento del apetito.
<u>Poco frecuentes:</u>	Anorexia, hipoglucemia.
<u>Raras:</u>	Disminución de tolerancia a la glucosa, cristaluria por ácido úrico.

Trastornos psiquiátricos

<u>Frecuentes:</u>	Estado de ánimo eufórico, confusión, irritabilidad, libido disminuida, desorientación, insomnio.
<u>Poco frecuentes:</u>	Alucinaciones, crisis de angustia, inquietud, agitación, depresión, estado de ánimo depresivo, cambios del estado de ánimo, despersonalización, dificultad de expresión, sueños anormales, libido aumentada, anorgasmia, apatía.
<u>Raras:</u>	Desinhibición, estado de ánimo elevado, delirios
<u>Frecuencia no conocida:</u>	Agresión.

Trastornos del sistema nervioso

<u>Muy frecuentes:</u>	Mareos, somnolencia.
<u>Frecuentes:</u>	Ataxia, coordinación anormal, temblor, disartría, alteración de la memoria, alteración de la atención, parestesias, sedación, alteración del equilibrio, letargo, hipertonia, contracciones.
<u>Poco frecuentes:</u>	Síncope, estupor, mioclonías, hiperactividad psicomotora, discinesia, mareo postural, temblor de intención, nistagmo, trastornos cognitivos, trastornos del habla, hiporreflexia, hipoestesia, amnesia, hiperestesia, sensación de ardor.
<u>Raras:</u>	Hipocinesia, parosmia, disgrafía, coma.
<u>Frecuencia no conocida:</u>	Pérdida de conciencia, daño mental progresivo, convulsiones, cefalea, malestar general.

Trastornos oculares

<u>Frecuentes:</u>	Visión borrosa, diplopía, conjuntivitis.
<u>Poco frecuentes:</u>	Alteración de la visión, hinchazón ocular, defecto del campo visual, agudeza visual disminuida, dolor ocular, astenopia, ojo seco, aumento del lagrimeo, edema retinal.
<u>Raras:</u>	Pérdida de la visión periférica, oscilopsia, alteración visual de la percepción de profundidad, fotopsia, irritación ocular, midriasis, estrabismo, brillo visual, úlcera corneal.
<u>Frecuencia no conocida:</u>	Pérdida de la visión, queratitis.

Trastornos del oído y del laberinto

<u>Frecuentes:</u>	Vértigo, otitis media.
<u>Poco frecuentes:</u>	Hiperacusia.

Trastornos cardíacos

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

Ref.:MT265328/11

Reg.ISP N°:F-15733/11

**FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
NEURUM CÁPSULAS 150 mg**

Poco frecuentes: Taquicardia, bloqueo auriculoventricular de primer grado.
Raras: Taquicardia sinusal, bradicardia sinusal, arritmia sinusal, fibrilación ventricular.
Frecuencia no conocida: Insuficiencia cardiaca congestiva, prolongación del intervalo QT.

Trastornos vasculares

Poco frecuentes: Rubefacción, sofocos, hipotensión, hipertensión, tromboflebitis, trastornos vasculares de la retina.
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, apnea, hipo, edema pulmonar, fibrosis pulmonar.
Frecuencia no conocida: Edema pulmonar

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: Vómitos, sequedad de boca, estreñimiento, flatulencia, gastroenteritis.
Poco frecuentes: Distensión abdominal, enfermedad por reflujo gastroesofágico, hipersecreción salival, hipoestesia oral, colecistitis, coledocistitis, hemorragia gastrointestinal, ulceración de boca, rectorragia, edema lingual, pérdida del gusto.
Raras: Ascitis, pancreatitis, disfagia, estomatitis aftosa, úlcera esofageal, abscesos periodontal.
Frecuencia no conocida: Lengua hinchada, diarrea, náuseas.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Poco frecuentes: Erupción papular, hiperhidrosis, alopecia, hirsutismo.
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, dolor pélvico, fibrosis retroperitoneal, artrosis.
Raras: Rabdomiolisis, espasmo cervical, cervicalgia, condrodistrofia.

Trastornos renales y urinarios

Poco frecuentes: Incontinencia urinaria, disuria, litiasis renal, nefritis.
Raras: Insuficiencia renal, oliguria

**FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
NEURUM CÁPSULAS 150 mg**

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 ováricos.

Trastornos generales y alteraciones al momento de la administración

Frecuentes: Marcha anormal, sensación de embriaguez, fatiga, edema periférico, edema, fiebre.

Poco frecuentes: Caídas, opresión en el pecho, astenia, sed, dolor, sensación anormal, escalofríos, shock

Raras: Edema generalizado, pirexia

Frecuencia no conocida: Edema facial

Otros trastornos reportados

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.

INTERACCIONES

Dado que pregabalina se excreta principalmente inalterada en orina, experimenta un metabolismo insignificante en humanos (<2% de la dosis recuperada en orina es 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 que sea susceptible a las mismas.

Estudios *in vivo* y análisis farmacocinético de la población: en los estudios *in vivo*, no se observaron interacciones farmacocinéticas relevantes desde el punto de vista clínico entre pregabalina y fenitoina, 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 clearance de pregabalina.

Existe una potencial interacción de pregabalina con fármacos de la familia de tiazolidindionas lo que aumentaría la probabilidad de que se produzca un aumento de peso o que se desarrolle edema periférico.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

Ref.:MT265328/11

Reg.ISP N°:F-15733/11

**FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
NEURUM CÁPSULAS 150 mg**

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.

Etanol, lorazepam, oxicodona: 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 post-comercialización se han notificado 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 oxicodona.

Naproxeno: El uso concomitante de naproxeno con algún anticonvulsivante puede reducir los efectos de estos últimos, aumentando el riesgo de que se produzcan convulsiones.

Inhibidores de enzima convertidora de angiotensina (IECA): Existe una potencial interacción de estos fármacos con pregabalina, lo que puede aumentar el riesgo de angioedema.

SOBREDOSIS - TRATAMIENTO

En sobredosis de hasta 15 g, no se han informado reacciones adversas no esperadas. Durante la experiencia post-comercialización, las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia cuando se produjo una sobredosis por pregabalina, incluyeron somnolencia, estado de confusión, agitación e inquietud.

Tratamiento general de la sobredosis:

El tratamiento de la sobredosis de pregabalina debe incluir medidas generales de soporte y puede incluir hemodiálisis si fuese necesario.

VIA DE ADMINISTRACIÓN - POSOLOGÍA

Vía oral

Dosis: según prescripción médica.

Dosis usual adultos:

El rango de dosis es de 150 a 600 mg al día, dividiendo su administración en dos o tres tomas. Se puede tomar con o sin alimentos.

**FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
NEURUM CÁPSULAS 150 mg**Dolor Neuropático

La dosis **máxima** recomendada es de 100 mg tres veces al día (300 mg/día) en pacientes con clearance de creatinina de al menos 60 mL/min. La dosificación puede iniciarse con 50 mg tres veces al día, o con 75 mg 2 veces al día (150 mg/día). En función de la respuesta y tolerabilidad individual de cada paciente, la dosis se puede incrementar hasta 300 mg al día después de un intervalo de 3 a 7 días, ~~y si fuese necesario, la dosis puede incrementarse hasta un máximo de 600 mg al día después de un intervalo adicional de 7 días.~~

Terapia coadyuvante en cuadros epilépticos con crisis convulsivas parciales, con o sin generalización secundaria; 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. El tratamiento con pregabalina se puede iniciar con una dosis de 150 mg al día. En función de la respuesta y tolerabilidad individual, 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 luego de una semana adicional, es de 600 mg al día.

Fribromialgia: 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.

Interrupción del tratamiento con pregabalina: De acuerdo con la práctica clínica actual, si se requiere interrumpir el tratamiento con pregabalina se deberá hacer de forma gradual durante un período mínimo de 1 semana independientemente de la indicación.

Poblaciones especiales

Pacientes con alteración renal: La pregabalina se elimina del sistema circulatorio principalmente por excreción renal como fármaco inalterado. Dado que el clearance plasmático de pregabalina es directamente proporcional al clearance de creatinina, la reducción de la dosis en pacientes con la función renal alterada se deberá realizar de forma

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

**FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
NEURUM CÁPSULAS 150 mg**

individualizada de acuerdo al clearance de creatinina (A_{cr}), tal como se indica en la Tabla siguiente, que se ha determinado usando la fórmula:

$$A_{CR} \text{ (mL/min)} = \frac{[1.23 \times (140 - \text{edad (años)}) \times \text{peso (Kg)}]}{\text{Creatinina sérica } (\mu\text{mol/L})} \text{ (x 0,85 si se trata de una mujer)}$$

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.

Ajuste de dosis de pregabalina de acuerdo a la función renal

Clearance de creatinina (A_{cr}) (mL/min)	Dosis diaria de pregabalina*		Posología
	Dosis inicial (mg/día)	Dosis máxima (mg/día)	
≥ 60	150	600	DVD o TVD
$\geq 30 - < 60$	75	300	DVD o TVD
$\geq 15 - < 30$	25 - 50	150	UVD o DVD
< 15	25	75	UVD
Dosis complementaria tras la hemodiálisis (mg)			
	25	100	Dosis única ⁺

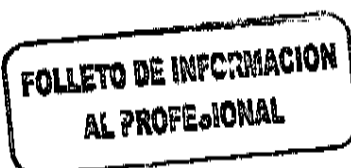
TVD – Tres veces al día

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.



**FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
NEURUM CÁPSULAS 150 mg**

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

Niños (12 a 17 años): No se ha establecido la seguridad y eficacia de pregabalina en niños menores de 12 años ni en adolescentes.

Ancianos (mayores de 65 años): Los pacientes de edad avanzada pueden precisar una reducción de la dosis de pregabalina debido a la disminución de la función renal.

Bibliografía

1. Drugdex evaluations Micromedex Inc. Pregabalin con fecha Julio de 2010.
2. Monografía producto Pregabalina publicado por la FDA con fecha Octubre de 2010.
3. Monografía producto Pregabalina por EMEA con fecha Octubre de 2010.
4. AHFS Drug Information. (CR) Copyright, 1959-2008, Selected Revisions January 2007. American Society of Health-System Pharmacists, Inc., 7272 Wisconsin Avenue, Bethesda, Maryland 20814.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

