

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Pregabalina Tevagen 25 mg cápsulas duras EFG  
Pregabalina Tevagen 75 mg cápsulas duras EFG  
Pregabalina Tevagen 150 mg cápsulas duras EFG  
Pregabalina Tevagen 300 mg cápsulas duras EFG

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula dura contiene 25 mg de pregabalina  
Cada cápsula dura contiene 75 mg de pregabalina  
Cada cápsula dura contiene 150 mg de pregabalina  
Cada cápsula dura contiene 300 mg de pregabalina

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula dura.

Pregabalina Tevagen 25 mg cápsulas duras EFG son cápsulas de gelatina duras opacas de color marfil de nº 3 con una longitud total cerrada de 15,9 mm  $\pm$  0,3 mm, llevan grabado en negro 25 en el cuerpo de la cápsula, conteniendo un polvo granulado de color blanco o blanquecino.

Pregabalina Tevagen 75 mg cápsulas duras EFG son cápsulas de gelatina duras opacas de nº 3 con una longitud total cerrada de 15,9 mm  $\pm$  0,3 mm, con tapa de color rosa y cuerpo de color marfil grabado en negro 75, conteniendo un polvo granulado de color blanco o blanquecino.

Pregabalina Tevagen 150 mg cápsulas duras EFG son cápsulas de gelatina duras opacas de color marfil de nº 2 con una longitud total cerrada de 18,0 mm  $\pm$  0,3 mm, y llevan grabado en negro 150 en el cuerpo de la cápsula, conteniendo un polvo granulado de color blanco o blanquecino.

Pregabalina Tevagen 300 mg cápsulas duras EFG son cápsulas de gelatina duras opacas de nº 0 con una longitud total cerrada de 21,7 mm  $\pm$  0,3 mm, con tapa de color rosa y cuerpo de color marfil grabado en negro 300, conteniendo un polvo granulado de color blanco o blanquecino.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1 Indicaciones terapéuticas

##### Epilepsia

Pregabalina Tevagen está indicado en adultos en el tratamiento combinado de las crisis parciales con o sin generalización secundaria.

##### Trastorno de ansiedad generalizada

Pregabalina Tevagen está indicado en el tratamiento del Trastorno de Ansiedad Generalizada (TAG) en

adultos.

## 4.2 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.

#### *Epilepsia*

El tratamiento con pregabalina se puede iniciar con una dosis de 150 mg al día, que se puede administrar dividida en dos o tres tomas. En función de la respuesta y tolerabilidad individual de cada paciente, la dosis se puede incrementar a 300 mg al día después de una semana. La dosis máxima que se puede alcanzar, después de una semana adicional, es de 600 mg al día.

#### *Trastorno de Ansiedad Generalizada*

El rango de dosis es de 150 a 600 mg al día, dividiendo su administración en dos o tres tomas. Se debe reevaluar de forma periódica la necesidad del tratamiento.

El tratamiento con pregabalina se puede iniciar con una dosis de 150 mg al día. En función de la respuesta y tolerabilidad individual de cada paciente, la dosis se puede incrementar a 300 mg al día después de una semana. Tras una semana adicional, la dosis se puede incrementar a 450 mg al día. La dosis máxima que se puede alcanzar, después de una semana adicional, es de 600 mg al día.

#### *Interrupción del tratamiento con pregabalina*

De acuerdo con la práctica clínica actual, si se tiene que interrumpir el tratamiento con pregabalina se deberá hacer de forma gradual durante un periodo mínimo de 1 semana independientemente de la indicación (ver secciones 4.4 y 4.8).

#### *Pacientes con insuficiencia renal*

La pregabalina se elimina del sistema circulatorio principalmente por excreción renal como sustancia activa inalterada. Dado que el aclaramiento plasmático de pregabalina es directamente proporcional al aclaramiento de creatinina (ver sección 5.2), la reducción de la dosis en pacientes con la función renal alterada se deberá realizar de forma individualizada de acuerdo al aclaramiento de creatinina (Acr), tal y como se indica en la Tabla 1, que se ha determinado usando la fórmula siguiente:

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

La pregabalina se elimina del plasma de forma eficaz mediante hemodiálisis (50 % de la sustancia activa 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 (ver 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  | 75                                  | 300                   | DVD o TVD                |
| ≥15 -<30  | 25– 50                              | 150                   | Una vez al día o DVD     |
| < 15  | 25                                  | 75                    | Una vez al día           |
| Dosis complementarias tras la hemodiálisis (mg) |                                     |                       |                          |
|   | 25                                  | 100                   | Dosis única <sup>+</sup> |

TVD = Tres veces al día

DVD = Dos veces al día

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

+ La dosis complementaria es una única dosis adicional

#### *Pacientes con insuficiencia hepática*

No se requiere ajuste de la dosis en pacientes con la función hepática alterada (ver sección 5.2).

#### *Población de pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años de edad)*

Los pacientes de edad avanzada pueden precisar una reducción de la dosis de pregabalina debido a la disminución de la función renal (ver *Pacientes con insuficiencia renal*).

#### *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). En las secciones 4.8, 5.1 y 5.2 se describen los datos disponibles en la actualidad, pero no se puede hacer ninguna recomendación sobre la posología.

#### Forma de administración

Pregabalina Tevagen se puede tomar con o sin alimentos.

Pregabalina Tevagen se administra únicamente por vía oral.

### 4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

### 4.4 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 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.

#### Mareos, somnolencia, pérdida de conocimiento, confusión y deterioro mental

El tratamiento con pregabalina se ha asociado a mareos y somnolencia, lo cual podría incrementar los casos de lesiones accidentales (caídas) en la población de pacientes de edad avanzada. Asimismo se 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 (ver sección 5.1).

Durante el periodo post-comercialización también se han notificado reacciones adversas visuales incluyendo pérdida de visión, visión borrosa u otros cambios de agudeza visual, muchos de los cuales fueron transitorios. 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 relacionados con la dosis.

### 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 con función cardiovascular comprometida. Pregabalina debe utilizarse con precaución en este tipo de pacientes. Estas reacciones pueden revertir tras la suspensión del tratamiento.

### 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 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. 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.

## **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

Dado que la pregabalina se excreta principalmente inalterada en orina, experimenta un metabolismo insignificante en humanos (<2% de la dosis recuperada en orina en forma de metabolitos), no inhibe el metabolismo de fármacos *in vitro* y no se une a proteínas plasmáticas, no es probable que produzca interacciones farmacocinéticas o sea susceptible a las mismas.

### Estudios *in vivo* y análisis farmacocinético de la población

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 post-comercialización 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.

## **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

### Mujeres en edad fértil/Anticoncepción en hombres 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 5.3). Se desconoce el riesgo en seres humanos.

Pregabalina Tevagen no debe 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 5.2). 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 600mg/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 5.3).

### **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

La influencia de Pregabalina sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas puede ser reducida o moderada. Pregabalina puede causar mareos y somnolencia por lo que puede afectar la capacidad de conducir o para utilizar máquinas.

Se aconseja a los pacientes que no conduzcan, manejen maquinaria pesada o realicen otras actividades potencialmente peligrosas hasta que se sepa si este medicamento afecta su capacidad para realizar estas actividades.

### **4.8 Reacciones adversas**

El programa clínico de pregabalina incluyó a más de 8.900 pacientes que fueron expuestos a pregabalina, de 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 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.

Las reacciones adversas adicionales notificadas durante la experiencia post-comercialización se incluyen en la siguiente tabla en cursiva.

Tabla 2. Reacciones adversas de pregabalina

| Clasificación por órgano y sistema de frecuencia       | Reacciones adversas al medicamento  |
|--|---|
| <b>Infecciones e infestaciones</b>                     |   |
| Frecuentes   | Nasofaringitis  |
| <b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b> |   |
| Poco frecuentes  | Neutropenia   |
| <b>Trastornos del sistema inmunológico</b>             |   |
| Poco frecuentes  | <i>Hipersensibilidad</i>  |
| Raras  | <i>Angioedema, reacción alérgica</i>  |
| <b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>    |   |
| Frecuentes   | Aumento del apetito   |
| Poco frecuentes  | Anorexia, hipoglucemia  |
| <b>Trastornos psiquiátricos</b>                        |   |
| Frecuentes   | Estado de ánimo eufórico, confusión, irritabilidad, desorientación, insomnio, líbido disminuida   |
| Poco frecuentes  | 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, líbido aumentada, anorgasmia, apatía                        |
| Raras  | Desinhibición   |
| <b>Trastornos del sistema nervioso</b>                 |   |
| 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, mioclonos, pérdida de conciencia, 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  |
| <b>Trastornos oculares</b>                             |   |
| 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>Pérdida 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, *insuficiencia cardiaca congestiva*

Raras

*Prolongación del intervalo QT*, taquicardia sinusal, arritmia sinusal**Trastornos vasculares**

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

*Edema pulmonar*, sensación de opresión en la garganta**Trastornos gastrointestinales**

Frecuentes

Vómitos, *náuseas*, estreñimiento, *diarrea*, flatulencia, distensión abdominal, boca seca

Poco frecuentes

Enfermedad por reflujo gastroesofágico,

hipersecreción salival, hipoestesia oral

Raras

Ascitis, pancreatitis, *lengua hinchada*, disfagia**Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo**

Poco frecuentes

Erupción papular, urticaria, hiperhidrosis, prurito

Raras

Síndrome de Stevens Johnson, 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, *retención urinaria***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, *ginecomastia***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, *edema facial*, opresión en el pecho, dolor, pirexia, sed, escalofríos, astenia**Exploraciones complementarias**

Frecuentes

Aumento de peso

Poco frecuentes

Creatinfosfoquinasa elevada en sangre, alanina

|       |   |
|-------|---|
| Raras | aminotransferasa elevada, aspartato aminotransferasa elevada, glucosa elevada en sangre, recuento disminuido de plaquetas, creatinina elevada en sangre, potasio disminuido en sangre, peso disminuido<br>Recuento disminuido de leucocitos |
|-------|---|

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, cefalea, 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 relacionados con la dosis.

#### Población pediátrica

El perfil de seguridad de pregabalina observado en dos estudios pediátricos (estudio farmacocinético y tolerancia, n=65; y un estudio abierto de seguimiento de seguridad de un año, n=54) fue similar al observado en los estudios en adultos (ver secciones 4.2, 5.1 y 5.2).

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>

### 4.9 Sobredosis

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.

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 4.2 Tabla 1).

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 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  $\alpha 2$ - $\delta$ ) de los canales de calcio dependientes del voltaje en el Sistema Nervioso Central.

## Eficacia clínica y seguridad

### *Epilepsia*

#### Tratamiento complementario

La pregabalina se ha estudiado en 3 ensayos clínicos controlados con una duración de hasta 12 semanas tanto con dos (DVD) como con tres administraciones al día (TVD). En términos generales, los perfiles de seguridad y eficacia para los regímenes posológicos de dos y tres veces al día fueron similares.

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

#### Población pediátrica

La eficacia y seguridad de pregabalina como tratamiento combinado para la epilepsia no ha sido establecida en pacientes pediátricos por debajo de 12 años y adolescentes. Las reacciones adversas observadas en un estudio de farmacocinética y tolerancia llevado a cabo en pacientes entre 3 meses y 16 años de edad (n=65) fueron similares a aquellas observadas en adultos. Los resultados de un estudio abierto de seguridad de un año realizado en 54 pacientes pediátricos entre 3 meses y 16 años de edad con epilepsia, indican que los efectos adversos de pirexia e infecciones respiratorias superiores fueron observados más frecuentemente que en los estudios de adultos (ver secciones 4.2, 4.8 y 5.2).

#### Monoterapia (pacientes recientemente diagnosticados)

Pregabalina se ha estudiado en 1 ensayo clínico controlado de 56 semanas de duración administrada dos veces al día (DVD). Pregabalina no demostró inferioridad frente a lamotrigina en base a la variable de estar libre de crisis durante 6 meses. Pregabalina y lamotrigina tuvieron perfiles de seguridad similares y buena tolerabilidad.

### *Trastorno de ansiedad generalizada*

La pregabalina se ha estudiado en 6 ensayos controlados de 4-6 semanas de duración, un estudio en pacientes de edad avanzada de 8 semanas de duración y un estudio a largo plazo de prevención de recaídas con una fase doble ciego de prevención de recaídas de 6 meses de duración.

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

En los ensayos clínicos controlados (4-8 semanas de duración) el 52% de los pacientes tratados con pregabalina y el 38% de los que recibieron placebo mejoraron la puntuación total de la HAM-A en al menos un 50% desde la visita basal hasta la finalización del estudio.

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. Se realizaron pruebas oftalmológicas (incluyendo pruebas de agudeza visual, pruebas de campo visual y examen fundoscópico en pupila dilatada) a más de 3.600 pacientes como parte de los ensayos clínicos controlados. La agudeza visual se redujo en un 6,5% en los pacientes tratados con pregabalina frente al 4,8 % en los pacientes tratados con placebo.

Se detectaron alteraciones del campo visual en el 12,4 % de los pacientes tratados con pregabalina frente al 11,7% de los pacientes tratados con placebo. Se observaron cambios fundoscópicos en el 1,7% de los pacientes tratados con pregabalina frente al 2,1% de los pacientes tratados con placebo.

## 5.2 Propiedades farmacocinéticas

Los parámetros farmacocinéticos de pregabalina en el estado estacionario son similares en voluntarios sanos y pacientes con epilepsia recibiendo fármacos antiepilépticos.

### 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  $C_{max}$  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

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 5.2 Insuficiencia renal).

Es necesario un ajuste de la dosis en pacientes con la función renal alterada o en hemodiálisis (ver sección 4.2 Tabla 1).

### Linealidad/no linealidad

La farmacocinética de pregabalina es lineal en el rango de dosis diaria recomendada. La variabilidad farmacocinética interindividual de pregabalina es baja (<20%). La farmacocinética de dosis múltiples es predecible a partir de los datos obtenidos con dosis única. Por tanto, no es necesario llevar 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.

### Insuficiencia renal

El aclaramiento de pregabalina es directamente proporcional al aclaramiento de creatinina. Además, la pregabalina se elimina del plasma de forma eficaz mediante hemodiálisis (tras una sesión de hemodiálisis de 4 horas, las concentraciones plasmáticas de pregabalina se reducen aproximadamente al 50%). Dado que la eliminación por vía renal es la principal vía de eliminación, en pacientes con insuficiencia renal es necesaria una reducción de la dosis y una dosis complementaria tras la hemodiálisis (ver sección 4.2 Tabla 1).

### Insuficiencia hepática

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

### Población pediátrica

La farmacocinética de pregabalina fue evaluada en un estudio de farmacocinética y tolerancia, en pacientes pediátricos con epilepsia (grupos de edad: 1 a 23 meses, 2 a 6 años, 7 a 11 años y 12 a 16 años) con dosis de 2,5, 5, 10 y 15 mg/kg/día.

Después de la administración oral de pregabalina en pacientes pediátricos en condiciones de ayuno, en general, el tiempo para alcanzar el pico de concentración de plasma fue similar en todo el grupo de edad y se alcanzó entre las 0.5 y las 2 horas post-administración.

Los parámetros C<sub>max</sub> y AUC de pregabalina aumentaron de forma lineal con el aumento de dosis en cada grupo de edad. El AUC fue inferior en un 30% en pacientes pediátricos con un peso por debajo de 30 kg debido a un ajuste del aclaramiento por aumento del peso del cuerpo del 43% en estos pacientes comparado con pacientes con peso  $\geq 30$  kg.

El promedio de vida media terminal de pregabalina es de 3 a 4 horas en pacientes pediátricos hasta 6 años de edad, y de 4 a 6 horas en aquellos de 7 años de edad y superior.

El análisis farmacocinético poblacional indicó que el aclaramiento de creatinina era una co-variable significativa del aclaramiento de la pregabalina oral, el peso corporal era una co-variable significativa del volumen oral aparente de distribución de pregabalina y estas relaciones fueron similares en pacientes pediátricos y adultos.

No ha sido estudiada la farmacocinética de pregabalina en pacientes menores de 3 meses de edad (ver secciones 4.2, 4.8 y 5.1).

### Pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años de edad)

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 insuficiencia renal debido a la edad (ver sección 4.2 Tabla 1).

### Madres en período de lactancia

Se evaluó la farmacocinética de 150 mg de pregabalina administrada cada 12 horas (dosis de 300 mg

diaria) en 10 mujeres en período de lactancia tras al menos 12 semanas de post-parto. La lactancia tuvo poca o ninguna influencia en la farmacocinética de pregabalina. Pregabalina fue excretada en la leche materna con unas concentraciones medias de estado estacionario de aproximadamente el 76% de las del plasma materno. La dosis estimada en niños proveniente de la leche materna (asumiendo un consumo medio de leche de 150 ml/kg/día), de mujeres tomando una dosis de 300 mg/día o la máxima dosis de 600 mg/día sería 0.31 o 0.62 mg/kg/día, respectivamente. Estas dosis estimadas suponen aproximadamente el 7% de la dosis materna total diaria en mg/kg.

### 5.3 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  $\geq 5$  veces la exposición media en humanos a la dosis clínica máxima recomendada.

La pregabalina no fue teratógena 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. 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.

## 6. DATOS FARMACÉUTICOS

### 6.1 Lista de excipientes

#### Contenido de la cápsula

Manitol  
Almidón de maíz pregelatinizado  
Talco

#### Cubierta de la cápsula

Dióxido de titanio (E-171)  
Gelatina  
Óxido de hierro amarillo (E-172)  
Óxido de hierro rojo (E-172) (en las dosis de 75 mg y 300 mg)

#### Tinta de impresión

Laca shellac  
Propilenglicol  
Óxido de hierro negro (E-172)  
Hidróxido de potasio

### 6.2 Incompatibilidades

No procede.

### 6.3 Periodo de validez

3 años.  
Caducidad tras la primera apertura del frasco: 3 meses

### 6.4 Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

### 6.5 Naturaleza y contenido del envase

#### Para cápsulas de 25 mg:

Pregabalina Tevagen 25 mg cápsulas duras EFG se acondiciona en blísteres de PVC/Alu o blísteres precortados unidos de 14, 14x1, 21, 21x1, 50x1, 56, 56x1, 60, 84, 84x1, 90, 100 o 100x1, 120 cápsulas.

#### Para cápsulas de 75 mg:

Pregabalina Tevagen 75 mg cápsulas duras EFG se acondiciona en blísteres de PVC/Alu o blísteres precortados unidos de 14, 14x1, 50x1, 56, 56x1, 60, 70, 90, 100 o 100x1, 120 cápsulas.

Además, Pregabalina Tevagen 75 mg cápsulas duras EFG se acondiciona en frascos HDPE con cierre PP conteniendo 200 cápsulas.

#### Para cápsulas de 150 mg:

Pregabalina Tevagen 150 mg cápsulas duras EFG se acondiciona en blísteres de PVC/Alu o blísteres precortados unidos de 14, 14x1, 50x1, 56, 56x1, 60, 90, 100, 100x1, 120, 168, 168x1 o 200x1 cápsulas.

Además, Pregabalina Tevagen 150 mg cápsulas duras EFG se acondiciona en frascos HDPE con cierre PP conteniendo 200 cápsulas.

Para cápsulas de 300 mg:

Pregabalina Tevagen 300 mg cápsulas duras EFG se acondiciona en blísteres de PVC/Alu o blísteres precortados unidos de 14, 14x1, 50x1, 56, 56x1, 60, 84, 84x1, 90, 100, 100x1, 120, 168, 168x1 o 200x1 cápsulas.

Además, Pregabalina Tevagen 300 mg cápsulas duras EFG se acondiciona en frascos HDPE con cierre PP conteniendo 200 cápsulas.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

## **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

Ninguna especial para su eliminación.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Teva Pharma S.L.U.

C/Anabel Segura, 11. Edificio Albatros B, 1ª planta.

Alcobendas, 28108 – Madrid

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

## **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Septiembre 2015

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

Mayo 2015