

PREGABALIN

Indicaciones

Indicaciones terapéuticas del pregabalin:

- 1) El pregabalin está indicado como terapia adicional en el tratamiento de las convulsiones parciales refractarias con o sin generalización secundaria en pacientes adultos (AIFA, EMEA, FDA).
- 2) El pregabalin está indicado en el tratamiento del dolor neuropático periférico y central en pacientes adultos (AIFA, EMEA). La FDA ha aprobado el pregabalin para el tratamiento del dolor neuropático en formas de neuropatía diabética y neuralgia postherpética, que constituyen los ámbitos de mayor experiencia clínica del fármaco. El pregabalin está disponible para su prescripción a cargo del Servicio Nacional de Salud en pacientes con dolor grave y persistente debido a neuralgia postherpética por infección por Herpes Zoster, neuropatía asociada a cáncer, dolor post-ictus o causado por lesión de la médula espinal, polineuropatías, multinueropatías y mononeuropatías dolorosas, neuropatía diabética. En el tratamiento de mono, multi y polineuropatías, el pregabalin debe administrarse como alternativa a los antidepresivos tricíclicos, que en los estudios clínicos han demostrado una eficacia ligeramente superior (Guías de Práctica Clínica de la EFNS, Federación Europea de Sociedades Neurológicas) (Notas AIFA, 2009).
- 3) El pregabalin está indicado en el tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada (TAG) en pacientes adultos (AIFA, EMEA).
- 4) El pregabalin está indicado en el tratamiento de la fibromialgia (FDA).

Posología

Monoterapia

Convulsiones parciales refractarias

Oral.

Adultos: 150-600 mg/día de pregabalin divididos en 2-3 dosis, con el estómago vacío o lleno. Si es necesario, la dosis de pregabalin puede aumentarse de 150 mg/día a 300 mg/día hasta 600 mg/día con intervalos de al menos 1 semana. La suspensión del tratamiento con pregabalin debe ser gradual, durante un período de al menos 7 días.

Dolor neuropático

Oral.

Adultos: 150-600 mg/día de pregabalin, divididos en 2-3 dosis diarias, con el estómago vacío o lleno. La dosis inicial de 150 mg/día puede duplicarse después de 3-7 días de tratamiento; si es necesario, después de otros 7 días, la dosis puede aumentarse de 300 mg a 600 mg/día. La suspensión del tratamiento con pregabalin debe ser gradual, durante un período de al menos 7 días.

La FDA, que ha autorizado el pregabalin para el tratamiento del dolor neuropático asociado a la neuralgia postherpética y diabetes (neuropatía diabética periférica), establece como dosis máxima para la primera 300 mg/día y para la segunda 600 mg/día (300 mg 2 veces/día o 200 mg 3 veces/día).

Trastorno de ansiedad generalizada

Oral.

Adultos: 150-600 mg/día de pregabalin, divididos en 2-3 dosis diarias. Comenzar el tratamiento con la dosis más baja, que es de 150 mg/día, luego aumentar la dosis semanalmente hasta obtener una respuesta terapéutica, según el siguiente esquema: 300 mg/día, 450 mg/día, 600 mg/día. No superar la dosis máxima de 600 mg/día. Suspender gradualmente el pregabalin durante una semana.

Fibromialgia

Oral.

Adultos: 300-600 mg/día de pregabalin, divididos en 2-3 dosis diarias (FDA). En los ensayos, los beneficios clínicos más significativos, tanto cualitativos como cuantitativos (duración del efecto terapéutico), se obtuvieron con la dosis más alta de pregabalin (Crofford et al., 2005 y 2008; Mease et al., 2008).

Poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal, se debe reducir la dosis de pregabalin en un 50% por cada reducción del 50% de la CLcr. Dado que en pacientes con insuficiencia

renal se observa un aumento en el tiempo de vida media, se debe considerar la posibilidad de aumentar el intervalo entre dos dosis sucesivas del medicamento. En caso de diálisis, se debe reintegrar la dosis de pregabalin después de cada sesión de diálisis (la pérdida del medicamento por sesiones de diálisis de 4 horas es del 50-60%). La dosis adicional es de 25-100 mg/día.

Adultos (CLcr \geq 60 ml/min): 150 mg/día (dosis inicial), 600 mg/día (dosis máxima), 2-3 dosis diarias.

Adultos (CLcr \geq 30 y $<$ 60 ml/min): 75 mg/día (dosis inicial), 300 mg/día (dosis máxima), 2-3 dosis diarias.

Adultos (CLcr \geq 15 y $<$ 30 ml/min): 25-50 mg/día (dosis inicial), 150 mg/día (dosis máxima), 1-2 dosis diarias.

Adultos (CLcr $<$ 15 ml/min): 25 mg/día (dosis inicial), 75 mg/día, en dosis única.

Pacientes con insuficiencia hepática

El pregabalin no sufre metabolismo hepático: el perfil farmacocinético no se ve afectado por una posible disminución de la función hepática.

Pacientes ancianos

En pacientes ancianos puede producirse una disminución fisiológica de la función renal, lo que podría requerir un ajuste de la dosis de pregabalin en función de los valores de la depuración de creatinina.

Pacientes pediátricos

No existen datos en la literatura relativos a la eficacia y seguridad de el pregabalin en esta clase de pacientes.

Contraindicaciones

Contraindicaciones para el uso de pregabalin:

- 1) Hipersensibilidad.

Advertencias

Suspensión del tratamiento: el pregabalin debe suspenderse de forma gradual, reduciendo progresivamente la dosis a lo largo de al menos 7 días.

Síndrome de abstinencia: tras la interrupción del tratamiento con pregabalin puede aparecer un síndrome de abstinencia (Ficha técnica de LYRICA).

Pacientes con insuficiencia renal: en pacientes con insuficiencia renal, la dosis de pregabalin debe ajustarse según el valor del aclaramiento de creatinina. En pacientes en estadio terminal, sometidos a hemodiálisis, es necesario reponer la dosis de pregabalin después de cada sesión dialítica.

Fármacos antiepilépticos: la administración de pregabalin a pacientes con crisis parciales en tratamiento con carbamazepina, lamotrigina, fenobarbital, fenitoína, topiramato o valproato, no requiere ajustes de dosis ni del pregabalin ni de los demás fármacos (ausencia de interacción) (Bockbrader et al., 2002). No se dispone de datos en la literatura que autoricen el paso a monoterapia con pregabalin una vez alcanzado el control de las crisis epilépticas durante el tratamiento adyuvante con este fármaco.

Ideación y conductas suicidas: el tratamiento con pregabalin ha sido asociado con alteraciones del estado de ánimo, aparición de depresión, e incluso ideación y conductas suicidas. Una revisión realizada por la FDA sobre fármacos antiepilépticos evidenció un ligero aumento del riesgo de ideación y conducta suicida asociado a la terapia antiepiléptica. Los fármacos evaluados en el estudio fueron: carbamazepina, felbamato, gabapentina, lamotrigina, levetiracetam, oxcarbazepina, pregabalin, tiagabina, topiramato, valproato, y zonisamida. Se analizaron ensayos clínicos controlados con placebo en los que los fármacos antiepilépticos se utilizaron para el tratamiento de la epilepsia y otras patologías, incluyendo trastornos psiquiátricos. Según los datos disponibles, el uso de un antiepiléptico aumenta el riesgo de pensamientos y comportamientos suicidas aproximadamente al doble en comparación con el placebo (0,43% vs 0,22%). Este riesgo puede manifestarse ya a partir de la primera semana de tratamiento y persistir durante 24 semanas (FDA, 2008). Es necesario monitorizar signos o síntomas relacionados con alteraciones del estado de ánimo hasta la posible aparición de pensamientos o conductas suicidas.

Insuficiencia cardíaca congestiva: durante la vigilancia post-comercialización, se ha asociado el pregabalin con episodios de insuficiencia cardíaca en pacientes con enfermedad cardiovascular que recibían el fármaco para el tratamiento del dolor neuropático (Page et al., 2008; De Smedt et al., 2008; Laville et al., 2008). En esta clase de pacientes, se recomienda administrar pregabalin con precaución.

Dolor neuropático central por lesión medular: en pacientes con dolor neuropático central debido a una lesión de la médula espinal, el tratamiento con pregabalin puede estar asociado a una mayor incidencia de efectos adversos, en particular somnolencia y efectos secundarios neurológicos. Esto puede estar relacionado, al menos en parte, con la administración concomitante de medicamentos antiespásticos utilizados en este tipo de patología.

Toxicidad hepática: el pregabalin puede inducir, aunque raramente, daño hepático agudo, que se manifiesta mediante la alteración de los niveles de transaminasas, AST

y ALT (Crespo Pérez et al., 2008; Einarsdottir et al., 2008; Orive Calzada et al., 2008). Por ello, es recomendable realizar una determinación de estas enzimas antes de iniciar el tratamiento con pregabalina, con el fin de disponer de valores de referencia basales. El daño hepático inducido por medicamentos es generalmente una reacción idiosincrásica, aunque también puede deberse a una respuesta inmunomediada o a una necrosis hepatocelular causada directamente por el fármaco o sus metabolitos.

Toxicidad oftálmica: tanto en los ensayos clínicos como durante la vigilancia post-comercialización, el tratamiento con pregabalina se ha asociado con la aparición de trastornos visuales (disminución de la agudeza visual, pérdida de visión, visión borrosa). En los estudios clínicos, la incidencia de efectos adversos oculares en pacientes tratados con pregabalina fue superior a la observada con placebo. En pacientes que presentan problemas visuales durante la terapia con pregabalina, la interrupción del fármaco suele conllevar la resolución del efecto adverso.

Pacientes con diabetes: en pacientes diabéticos que presentan un aumento de peso asociado al tratamiento con pregabalina, puede ser necesario ajustar la dosis de los medicamentos hipoglucemiantes.

Incremento de los niveles de creatinfosfoquinasa: se ha asociado el pregabalina con un aumento de los niveles de creatinfosfoquinasa. En los ensayos clínicos controlados, el porcentaje de pacientes en los que dicho aumento alcanzó un valor tres veces superior al límite máximo normal fue del 1,5% con pregabalina frente al 0,7% con placebo. También se notificaron 3 casos de rabdomiólisis en pacientes tratados con pregabalina en estos estudios; sin embargo, no se pudo establecer una relación causal definitiva entre la miopatía y el antiepiléptico, ya que en los pacientes afectados existían otros factores potencialmente contribuyentes. En presencia de síntomas como debilidad muscular o dolor muscular acompañado de malestar general y/o fiebre, se recomienda comprobar los niveles de creatinfosfoquinasa y, en caso de miopatía confirmada o sospechada, interrumpir el tratamiento con pregabalina.

Trombocitopenia: en los ensayos clínicos aleatorizados, el pregabalina provocó una reducción significativa del recuento plaquetario en un número limitado de pacientes, sin que esto diera lugar a episodios hemorrágicos clínicamente relevantes.

Fármacos que provocan estreñimiento: la coadministración de pregabalina con medicamentos que inducen estreñimiento, como los analgésicos opioides, puede provocar una disminución grave de la motilidad gastrointestinal (estreñimiento, obstrucción intestinal, íleo paralítico). En pacientes que requieran este tipo de combinación terapéutica, se debe valorar la implementación de medidas para reducir el riesgo de estreñimiento.

Abuso: el pregabalina está clasificada como un fármaco con bajo potencial de abuso. No obstante, esto no excluye la posibilidad de un uso indebido, especialmente en pacientes con antecedentes de abuso de sustancias (Filipetto et al., 2010; Schwan et al., 2010).

Encefalopatía: se han descrito en la literatura casos raros de encefalopatía tras la interrupción brusca de el pregabalina, incluso en pacientes no epilépticos. El desarrollo de edema vasogénico focal tras la retirada súbita de un tratamiento antiepiléptico es

un evento conocido. Se ha documentado un caso similar en un paciente no epiléptico tratado con pregabalin para el dolor neuropático por neuralgia posherpética. La interrupción repentina del tratamiento provocó, 30 horas más tarde, la aparición de náuseas, cefalea y ataxia, que evolucionaron a delirio ocho días después. La resonancia magnética evidenció lesiones en el esplenio del cuerpo calloso, similares a las observadas en el edema cerebral de gran altitud (High-Altitude Cerebral Edema) (Oaklander, Buchbinder, 2005).

Lactosa: los pacientes con intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa tipo Lapp o malabsorción de glucosa-galactosa no deben tomar pregabalin.

Atención/estado de alerta: dado que el pregabalin puede inducir mareos y somnolencia, se recomienda precaución en la realización de actividades que requieran atención constante y coordinación.

Hipersensibilidad: durante la vigilancia post-comercialización de pregabalin se han notificado casos de angioedema. Ante la presencia de signos o síntomas compatibles con edema de cara y/o boca, se debe interrumpir la administración del fármaco.

Embarazo: dado que el pregabalin ha mostrado toxicidad reproductiva en estudios in vivo, su administración durante el embarazo requiere una cuidadosa evaluación de la relación riesgo-beneficio entre los efectos maternos positivos y la posible toxicidad fetal. En pacientes epilépticas, el tratamiento farmacológico debe continuar durante el embarazo para reducir el riesgo de crisis epilépticas, perjudiciales tanto para la madre como para el feto. Para reducir la toxicidad asociada a los fármacos antiepilépticos, se recomienda preferir la monoterapia frente a la politerapia (evitar combinaciones de antiepilépticos), administrar la dosis mínima eficaz y dividir las dosis a lo largo del día para evitar picos de concentración. La FDA ha clasificado a el pregabalin en la categoría C. Esta categoría incluye fármacos cuyos estudios en animales han mostrado efectos adversos sobre el feto y para los cuales no existen estudios adecuados en humanos, o medicamentos para los que no hay estudios ni en humanos ni en animales.

Lactancia: el pregabalin se excreta in vivo en la leche materna. No se sabe si este fenómeno ocurre también en humanos. Por precaución, no se recomienda la lactancia materna durante el tratamiento con pregabalin.

Interaccion

Anticonceptivos orales: no se han reportado interacciones entre anticonceptivos orales (noretisterona/etinilestradiol) y pregabalin. Los primeros se administraron durante 21 días en tres ciclos consecutivos (días 1–29, 29–49, 57–77), mientras que pregabalin (200 mg cada 8 horas) se coadministró desde el día 57 hasta el día 78 (Bockbrader et al., 2004).

Carbamazepina, lamotrigina, fenobarbital, fenitoína, topiramato, valproato, gabapentina, antidiabéticos orales, diuréticos, insulina, fenobarbital: no se han reportado interacciones entre estos medicamentos y pregabalin (Bockbrader et al., 2002; Bockbrader et al., 2011).

Oxicodona, lorazepam, etanol: no se han reportado interacciones entre estos fármacos y pregabalin con respecto a posibles efectos sobre la función respiratoria. Sin embargo, pregabalin podría ejercer un efecto aditivo sobre el deterioro de la función cognitiva y motora inducido por oxicodona. Además, puede potenciar los efectos de lorazepam y del etanol (Ficha técnica de LYRICA).

Pioglitazona, rosiglitazona: la coadministración de pioglitazona y pregabalin se ha asociado con un aumento en la incidencia de edemas periféricos y ganancia de peso en comparación con la monoterapia con cada uno de los fármacos. En estudios realizados en pacientes con neuropatía diabética, la incidencia de edema periférico fue del 3% vs 8% vs 19%, respectivamente, en pacientes tratados con tiazolidinediona en monoterapia, pregabalin en monoterapia y con la combinación de ambos. La ganancia de peso se observó en el 0% vs 4% vs 7,5% de los pacientes, respectivamente (Ficha técnica de LYRICA).

Tiagabina: la coadministración con pregabalin produjo un aumento del aclaramiento plasmático de la tiagabina (+34,9%). Se desconoce la relevancia clínica de esta observación (Bockbrader et al., 2011).

Efectos indeseables

Los efectos indeseables más frecuentes asociados a pregabalin son efectos centrales relacionados con el sistema nervioso. Los más comunes incluyen mareos y somnolencia, ambos dependientes de la dosis, edema periférico, ataxia (pérdida progresiva de la coordinación motora), cefalea, visión borrosa y estreñimiento. La mayoría de los eventos adversos fueron de intensidad leve o moderada y transitorios. El análisis de las reacciones adversas recogidas a través de la Red Nacional de Farmacovigilancia durante los años 2005-2006 (pregabalin fue comercializado en Italia en 2005) evidenció que el 36% de los efectos secundarios reportados con pregabalin (total de notificaciones: 73) se presentó el mismo día de la primera administración del fármaco, y en el 86% de los casos llevó a la suspensión del tratamiento (Boletín de Información, 2006).

En pacientes con neuropatía diabética periférica, la incidencia de mareos fue del 2-10% con placebo y del 10% con pregabalin 150 mg/día, aumentando hasta un 27-39% con pregabalin 300-600 mg/día; la incidencia de somnolencia fue del 3-4% con placebo, del 5% con pregabalin 150 mg/día y del 20-27% con pregabalin 300-600 mg/día; la incidencia de edema periférico fue del 1-5% con placebo, del 4% con pregabalin 150 mg/día y del 7-17% con pregabalin 300-600 mg/día.

En el caso de la neuropatía diabética periférica, el porcentaje de pacientes que interrumpió la administración de pregabalin debido a efectos adversos fue del 3-9% con pregabalin 150 y 600 mg/día y del 11% con pregabalin 300 mg/día, frente a un 3-5% en el grupo placebo.

La administración de pregabalin no modificó el control glucémico en pacientes tratados por neuropatía diabética periférica (Rosenstock et al., 2004).

En pacientes epilépticos, la suspensión del tratamiento debido a efectos adversos afectó al 6,8%, 1,2%, 14,4%, 23,6% y 5% con las dosis de 50, 150, 300, 600 mg/día y placebo, respectivamente. Los efectos secundarios que más frecuentemente motivaron la interrupción del tratamiento fueron mareos (4,2%), somnolencia (3,1%) y ataxia (2%).

La adición de pregabalin al tratamiento antiepiléptico puede inducir la aparición de mioclonías, tanto en pacientes con epilepsia focal refractaria como en aquellos con crisis parciales complejas, aunque en los ensayos clínicos no llevó a la suspensión del tratamiento.

Auditivos: (comunes: 1-10%) vértigo; (raros: <0,01%) hiperacusia.

Cardiovasculares: (no comunes: 0,1-1%) taquicardia; (raros: <0,01%) hipotensión, sensación de frío en las extremidades, hipertensión.

Dermatológicos: (no comunes: 0,1-1%) sudoración, erupción papular; (raros: <0,01%) sudoración fría, urticaria.

Hematológicos: (no comunes: 0,1-1%) disminución del recuento plaquetario; (raros: <0,01%) neutropenia.

Hepáticos: daño hepático agudo asociado con elevación de transaminasas AST y ALT, colestasis, ictericia (Crespo Pérez et al., 2008; Einarsdottir et al., 2008; Orive Calzada et al., 2008).

Gastrointestinales: (comunes: 1-10%) xerostomía, estreñimiento, vómitos, flatulencia; (no comunes: 0,1-1%) distensión abdominal, hipersalivación, enfermedad por reflujo gastroesofágico, hipoestesia oral; (raros: 0,01%) ascitis, disfagia, pancreatitis.

Metabólicos: (no comunes: 0,1-1%) incremento de ALT y AST, de la creatinfosfoquinasa; (raros: <0,01%) hiperglucemia, aumento de creatinina, hipopotasemia.

Musculoesqueléticos: (no comunes: 0,1-1%) contracciones musculares, hinchazón articular, calambres musculares, mialgia, artralgia, dolor de espalda, dolor en las extremidades, rigidez muscular; (raros: <0,01%) espasmos cervicales, dolor de cuello, rabdomiólisis.

Oftálmicos: (comunes: 1-10%) visión borrosa, diplopía; (no comunes: 0,1-1%) alteraciones visuales, sequedad ocular, hinchazón ocular, disminución de la agudeza visual, dolor ocular, astenopía, aumento del lagrimeo; (raros: <0,01%) fotopsias, irritación ocular, midriasis, oscilopsia, alteración de la percepción de la profundidad visual, pérdida de la visión periférica, estrabismo, fotofobia.

Respiratorios: (no comunes: 0,1-1%) rinofaringitis, tos, congestión nasal, epistaxis, rinitis, ronquidos, sensación de opresión en la garganta, insuficiencia respiratoria grave (notificada).

Sistema nervioso central: (muy comunes: >10%) mareos, somnolencia; (comunes: 1-10%) ataxia, trastornos de la atención, alteración de la coordinación, deterioro de la memoria, temblores, disartria, parestesia, euforia, confusión, disminución de la libido, irritabilidad; (no comunes: 0,1-1%) trastornos cognitivos, hipoestesia, alteraciones del campo visual, nistagmo, mioclonías, hiporreflexia, discinesia, hiperactividad psicomotriz, mareos posturales, hiperestesia, ageusia, sensación de ardor, temblor intencional, estupor, síncope, despersonalización, anorgasmia, inquietud, depresión, agitación, alteraciones del estado de ánimo, empeoramiento del insomnio, trastornos del lenguaje, alucinaciones, sueños alterados, aumento de la libido, ataques de pánico, apatía, ideación y comportamientos suicidas; (raros: <0,01%) desinhibición, elevación del estado de ánimo.

Sistémicos: (comunes: 1-10%) aumento del apetito, ganancia de peso, fatiga, edema periférico, sensación de embriaguez, edema, alteraciones de la marcha; (no comunes: 0,1-1%) anorexia, astenia, caídas, sed, opresión torácica; (raros: <0,01%) hipoglucemia, empeoramiento del dolor, anasarca, fiebre, temblores, pérdida de peso, reacciones de hipersensibilidad (en particular angioedema de cara, boca, ojos, lengua y vías respiratorias superiores).

El análisis de los datos de farmacovigilancia australiana hasta el año 2007 reportó 22 notificaciones de reacciones de hipersensibilidad a pregabalina, principalmente en forma de erupciones cutáneas y angioedema con dificultad respiratoria (Aust. Adv. Drug Reaction Bull., 2007).

Urogenitales: (comunes: 1-10%) disfunción eréctil; (no comunes: 0,1-1%) disuria, incontinencia urinaria, eyaculación retardada, disfunción sexual; (raros: <0,01%) oliguria, insuficiencia renal, amenorrea, mastalgia, secreción mamaria, dismenorrea, hipertrofia mamaria.

Toxicidad

Sobredosis: se han informado dos casos de sobredosis intencional con pregabalin en la literatura. En uno de los casos, la dosis ingerida de antiepiléptico fue de 8,4 g. En ambos casos, la concentración sérica máxima de pregabalin fue de entre 13 y 60 mg/L. Los síntomas, que aparecieron después de un cierto período de tiempo, fueron principalmente relacionados con depresión central hasta la aparición del coma, aproximadamente 3 horas después de la ingestión. El tratamiento consistió en soporte para mantener las funciones vitales, incluida la respiración asistida (intubación endotraqueal y ventilación mecánica). No existe un antídoto para el pregabalin. Según las características farmacocinéticas del pregabalin, la hemodiálisis constituye una práctica válida para reducir la concentración del fármaco en la sangre y favorecer su eliminación (Wood et al., 2010).

Toxicidad crónica: en los estudios de toxicidad por dosis repetidas, se observaron en vivo hipo/hiperactividad y ataxia; atrofia retiniana (rata albina) para exposiciones prolongadas ≥ 5 veces la exposición en humanos después de la administración de la dosis máxima.

Mutagenicidad, cancerogenicidad: el pregabalin no es genotóxico (pruebas in vitro e in vivo). En ratones, para exposiciones más altas que las humanas, se observó un incremento en la incidencia de hemangiosarcoma (tumor maligno que se desarrolla a partir del endotelio vascular), no de origen genotóxico, sino probablemente causado por alteraciones plaquetarias y proliferación de las células endoteliales. Estas observaciones no se han visto ni en ratas ni en humanos.

Toxicidad reproductiva: el pregabalin no ha mostrado efectos teratogénicos; se ha observado toxicidad fetal para exposiciones sistémicas mayores que las humanas a la dosis máxima recomendada. En los estudios de toxicidad pre/postnatal, se encontraron alteraciones en el desarrollo de la descendencia para exposiciones dobles respecto a las que se dan en humanos a la dosis máxima. A dosis superiores a la dosis máxima empleada en humanos, se observaron efectos tóxicos, reversibles, sobre la motilidad del espermatozoides. En humanos, la administración de pregabalin a la dosis máxima de 600 mg/día no mostró influir en la espermatogénesis (no se reportaron diferencias entre el fármaco y el placebo en cuanto al porcentaje de espermatozoides con motilidad normal en voluntarios sanos) (Morrell et al., 2004).

La FDA ha clasificado al pregabalin en la clase C. Esta clase incluye fármacos cuyos estudios en animales han mostrado efectos dañinos sobre el feto y para los cuales no existen estudios específicos en humanos, así como aquellos fármacos para los que no existen estudios ni en humanos ni en animales.

Aunque in vivo el perfil de toxicidad no mostró diferencias estadísticamente significativas entre animales jóvenes y adultos (ratas), los animales jóvenes mostraron mayor sensibilidad al fármaco: hiperactividad, bruxismo e incremento ponderal para exposiciones similares a las terapéuticas; efectos sobre el ciclo menstrual para exposiciones de hasta 5 veces la exposición terapéutica en humanos; efectos neurocomportamentales/cognitivos para exposiciones superiores a 2 veces (respuesta a un estímulo acústico) o a 5 veces (aprendizaje/memoria) la exposición terapéutica en humanos.

Propiedades Farmacológicas

Pregabalin (3-isobutil GABA) (DCI: pregabalin) es un análogo estructural del neurotransmisor GABA, con un perfil farmacológico similar, aunque no idéntico, al del gabapentina. Es el enantiómero S del ácido 3-aminometil-5-metilhexanoico: posee actividad anticonvulsiva, analgésica y ansiolítica. Su actividad farmacológica ha sido evaluada en el tratamiento de la epilepsia, el dolor neuropático (especialmente la neuropatía diabética y la neuralgia postherpética), el trastorno de ansiedad generalizada y la fibromialgia.

Pregabalin no interactúa con los receptores GABA A ni B, ni influye en la recaptación del neurotransmisor. Es probable que su mecanismo de acción dependa de la unión, con alta afinidad, a la proteína alfa2-delta, una subunidad auxiliar de los canales de calcio dependientes de voltaje. La unión a esta proteína reduce la liberación de noradrenalina dependiente de Ca y K, así como la liberación de glutamato dependiente de K en el tejido cortical, lo cual representa un prerrequisito para la actividad analgésica del compuesto. Por tanto, es posible que Pregabalin actúe mediante una modulación inhibitoria de la excitabilidad neuronal (Dooley et al., 2002; Fink et al., 2002; Taylor, 2004).

Actividad anticonvulsiva

Pregabalin no posee actividad directa sobre los canales de sodio, pero reduce la liberación de noradrenalina dependiente de Ca y K en el tejido cortical. En modelos animales, la máxima actividad antiepiléptica de Pregabalin se observa en convulsiones inducidas por electrochoque; previene total o parcialmente las convulsiones inducidas por pentilentetrazol, picrotoxina y bicuculina, pero no aquellas provocadas por estriknina. En animales genéticamente predispuestos, Pregabalin no ha mostrado eficacia en la reducción de la incidencia de crisis espontáneas (ausencias) (Warner, Figgitt, 2005).

Los efectos de Pregabalin (450 mg/día durante 3 días) sobre las funciones cognitivas y psicomotoras resultaron inferiores a los de alprazolam (3 mg/día durante 3 días en voluntarios sanos); ambos fármacos redujeron el tiempo necesario para conciliar el sueño y mejoraron su calidad (Hindmarch et al., 2002).

Las convulsiones se clasifican en parciales y generalizadas. Las primeras se originan en una zona definida del cerebro; las segundas se caracterizan por un punto de inicio no determinado. Las convulsiones parciales, a su vez, pueden ser simples, cuando no provocan pérdida de conciencia, o complejas, cuando sí hay alteración de la conciencia. Actualmente, se estima que la resistencia a los fármacos antiepilépticos alcanza alrededor del 30%. La eficacia terapéutica de Pregabalin, como terapia adyuvante, en pacientes con convulsiones parciales refractarias (simples, complejas o secundariamente generalizadas tónico-clónicas), ha sido evaluada en un ensayo clínico en el que el fármaco, en diversas dosis (50, 150, 300 y 600 mg/día), fue comparado con placebo. La duración del estudio fue de 12 semanas, con pacientes entre 12 y 75 años de edad, y una media de 10 episodios convulsivos en un período de 28 días, a pesar de estar bajo tratamiento antiepiléptico con hasta 3 fármacos concomitantes (49,9% de los pacientes en tratamiento con 2 fármacos y 19,6% con

3 fármacos) (French et al., 2003). Los criterios de exclusión incluyeron el síndrome de Lennox-Gastaut, ausencias, convulsiones no epilépticas y estatus epiléptico en el último año, CLcr <60 ml/min, patologías clínicamente relevantes y uso de gabapentina en la semana previa. El objetivo primario del estudio fue la reducción en la frecuencia de las convulsiones, expresada como RRatio (response ratio). Los valores de RRatio oscilan entre -100 y +100, donde -100 indica la erradicación completa de las crisis, el valor cero representa ausencia de cambio respecto al valor basal, +33 indica un aumento al doble de la frecuencia de convulsiones, mientras que -33 representa una reducción del 50% en dicha frecuencia. El objetivo secundario fue el grado de respuesta, definido como el porcentaje de pacientes con una reducción igual o superior al 50% en la frecuencia de las convulsiones respecto al valor basal. Pregabalin demostró ser más eficaz que el placebo en dosis iguales o superiores a 150 mg/día (RRatio: -6, -21, -28, -37, -4 respectivamente con Pregabalin 50, 150, 300 y 600 mg/día y placebo; reducción en la incidencia de convulsiones respecto al basal: 12%, 34%, 44%, 54% y 7%, respectivamente con Pregabalin 50, 150, 300 y 600 mg/día y placebo). La respuesta al tratamiento fue dosis-dependiente, con tasas del 31% vs 40% vs 51% vs 14% de los pacientes, respectivamente con Pregabalin 150, 300 y 600 mg/día y placebo. El porcentaje de pacientes que suspendió la terapia por falta de eficacia fue del 1,1% vs 1,1% vs 2,2% vs 4,5% vs 5%, respectivamente con Pregabalin 50, 150, 300 y 600 mg/día y placebo.

Resultados similares se obtuvieron en otro ensayo clínico, en el cual Pregabalin se añadió como tratamiento de apoyo para las convulsiones parciales refractarias. El RRatio fue de -11,5 vs -31,4 vs +0,9, respectivamente con el fármaco a dosis de 150 o 600 mg/día y placebo. El porcentaje de respuesta de los pacientes fue del 14,1% y 43,5% con las dos dosis de Pregabalin, frente al 6,2% con placebo (Arroyo et al., 2004).

En otro ensayo clínico, la administración de Pregabalin (600 mg/día) a pacientes no adecuadamente controlados con terapias combinadas que incluían hasta tres fármacos antiepilépticos simultáneamente, permitió alcanzar valores de RRatio de -28,4 y -36,1 con Pregabalin administrado dos o tres veces al día, respectivamente, en comparación con un valor de +0,6 en el grupo placebo. El porcentaje de respuesta fue del 43% y 49% con los dos diferentes esquemas posológicos de Pregabalin, y del 9% con placebo. La reducción media en la frecuencia de los episodios convulsivos fue, respectivamente, de -35,6% vs -48,1% vs -0,8% (Beydoun et al., 2005).

Al analizar los datos de eficacia obtenidos en los tres ensayos descritos, surgieron las siguientes indicaciones: la dosis de 150 mg/día mostró eficacia terapéutica superior al placebo en el tratamiento de convulsiones parciales complejas; la dosis de 600 mg/día fue superior al placebo en casos de convulsiones parciales simples, complejas y secundariamente generalizadas tónico-clónicas (Greiner et al., 2004).

Pregabalin ha demostrado una relación dosis-respuesta en el 75% de los pacientes tratados con convulsiones parciales refractarias, con una capacidad para reducir la frecuencia de las crisis en un 50% a la dosis de 186 mg. El antiepiléptico evidenció superioridad frente al placebo tanto utilizando una dosis fija (600 mg/día) como con un esquema de dosis flexible (150 y 300 mg/día, seguidos por 450 y 600 mg/día). El esquema flexible preveía una reducción de la dosis en función de la tolerabilidad

individual del paciente hasta alcanzar un valor que garantizara un intervalo libre de crisis de 4 semanas. La dosis media administrada en el último mes de tratamiento fue de 588 mg en el esquema de dosis fija y de 508 mg en el esquema flexible. La reducción en la frecuencia de las convulsiones fue del 49,3% y 35,4%, respectivamente, con el esquema fijo o flexible, y el grado de respuesta de los pacientes fue del 45,3% y 31,3%, respectivamente (Guberman et al., 2004).

Actividad antineurálgica

Pregabalin ha demostrado actividad anti-hiperalgésica y anti-alodínica en diversos modelos animales de dolor neuropático. La hiperalgesia se define como la percepción de un dolor intenso en respuesta a estímulos dolorosos leves; la alodinia se refiere a la percepción del dolor frente a estímulos que normalmente no son dolorosos. Pregabalin ha evidenciado actividad analgésica tanto en presencia de alodinia inducida por lesión nerviosa, vincristina o estreptozocina, como en casos de hiperalgesia por daño térmico o causada por formalina, carragenina, sustancia P o NMDA (N-metil-D-aspartato). Tanto la actividad frente a la hiperalgesia como frente a la alodinia se ha observado con dosis de Pregabalin 2 a 4 veces inferiores a las de gabapentin (Lauria-Horner et al., 2003).

Pregabalin ha sido evaluado en el tratamiento del dolor asociado a neuropatía de origen diabético, diagnosticada desde al menos 6 meses o entre 1 y 5 años, en ensayos clínicos controlados. Los pacientes, con edad ≥ 18 años, presentaban una puntuación inicial de dolor ≥ 4 (escala de 0 a 10, donde 10 representa el máximo dolor) durante la semana anterior al inicio del estudio; y un valor ≥ 40 mm en la escala visual analógica (VAS) del cuestionario Short-form McGill Pain (SF-MPQ). Los criterios de exclusión incluyeron pacientes con CLcr < 30 ml/min o ≤ 60 ml/min y no respondedores a un tratamiento previo con gabapentin (≥ 1200 mg/día). En los ensayos clínicos, el esquema de administración de Pregabalin incluyó 2 dosis diarias (bid) durante un periodo de hasta 13 semanas o 3 dosis diarias (tid) durante 8 semanas. Pregabalin mostró eficacia terapéutica en la reducción del dolor asociado a neuropatía diabética a dosis de 300 y 600 mg/día, repartidas en 3 tomas, pero no a dosis de 75 y 150 mg/día. Considerando que la puntuación media inicial del dolor, en base semanal, calculada mediante el método de los mínimos cuadrados (LS), fue de aproximadamente 6–7 en todos los pacientes tratados, la reducción de este valor fue de 4,29 vs 5,55 con Pregabalin 600 mg/día y placebo (Sharma et al., 2000); de 3,80 y 3,60 vs 5,06 con Pregabalin 300 y 600 mg/día y placebo (Lesser et al., 2004); y de 3,99 vs 5,46 con Pregabalin 300 mg/día y placebo (Rosenstock et al., 2004).

El porcentaje de respondedores (pacientes con reducción del dolor $\geq 50\%$ respecto al valor basal) en los grupos tratados con Pregabalin 300 y 600 mg/día (tid) fue más del doble del observado en los grupos placebo (39–48% vs 15–18%). En promedio, hasta un 48% de los pacientes con dolor neuropático presentaron una reducción igual o superior al 50% del dolor. Los pacientes tratados con Pregabalin tres veces al día evidenciaron una mejor calidad del sueño en comparación con el grupo placebo: la puntuación relacionada con los trastornos del sueño (calculada con el método de los mínimos cuadrados) fue de 2,90 vs 4,05 con Pregabalin 600 mg/día y placebo (Sharma et al., 2000a); de 2,86 y 2,62 vs 4,17 con Pregabalin 300 y 600 mg/día y placebo (Sharma et al., 2000); y de 2,78 vs 4,32 con Pregabalin 300 mg/día y

placebo (Rosenstock et al., 2004); la puntuación inicial para todos los pacientes estaba comprendida entre 4,5 y 6.

Tanto la reducción del dolor en base semanal como la mejora en la calidad del sueño resultaron estadísticamente significativas entre Pregabalin (300 y 600 mg/día en tres administraciones diarias) y placebo ya a partir de la primera semana de tratamiento, manteniéndose la tendencia durante toda la duración de los estudios (5–8 semanas). Considerando la evaluación diaria del dolor, la eficacia terapéutica de Pregabalin fue evidente ya desde el primer día en los estudios con administración a dosis fija de 300 mg/día; y fue evidente a partir del segundo hasta el séptimo día en los estudios que incluían una titulación de la dosis inicial de 75 o 100 mg/día hasta una dosis final de 600 mg/día (Rowbotham et al., 2003).

Resultados similares se observaron también cuando Pregabalin fue administrado en dos dosis diarias, tanto en la reducción del dolor asociado a neuropatía diabética y neuralgia posherpética, como en la mejora de la calidad del sueño. Se obtuvieron resultados estadísticamente significativos frente a placebo ya desde la primera semana de tratamiento (dosis fija de 600 mg/día), los cuales se mantuvieron durante las 12 semanas de duración del estudio. Asimismo, el porcentaje de pacientes respondedores al tratamiento fue significativamente mayor con el fármaco (46% vs 30%) (Toelle et al., 2004).

Los criterios de valoración primarios para evaluar la eficacia terapéutica de Pregabalin —reducción de la puntuación del dolor y porcentaje de pacientes respondedores— no mostraron diferencias relevantes cuando Pregabalin se administró en dosis fijas (dosis inicial de 300 mg/día durante 1 semana, seguida de dosis de mantenimiento de 600 mg/día) o en régimen flexible (titulación de la dosis durante las primeras 4 semanas comenzando con 150 mg/día hasta alcanzar los 600 mg/día, continuando luego con la dosis óptima seleccionada durante la fase de titulación) (Strojek et al., 2004). La puntuación media del dolor, evaluada semanalmente, fue de 3,81 vs 3,60 vs 4,98 con Pregabalin a dosis fija, Pregabalin a dosis flexible y placebo, respectivamente (puntuación basal entre 6,50 y 7). El porcentaje de pacientes respondedores, es decir, con una reducción del dolor $\geq 50\%$, fue del 52% vs 48% vs 24%, respectivamente con Pregabalin a dosis fija, flexible y placebo. Se observaron diferencias estadísticamente significativas respecto a placebo en relación al dolor tras 1 semana de tratamiento con Pregabalin a dosis fija, y tras 2 semanas con el régimen de dosis flexible; respecto a la calidad del sueño, las diferencias fueron significativas desde la primera semana en ambos grupos tratados con Pregabalin (Strojek et al., 2004).

En un estudio comparativo con amitriptilina, pacientes con dolor neuropático diabético fueron tratados con amitriptilina (10, 25 y 50 mg/día por la noche) y con Pregabalin (75, 150 y 300 mg dos veces al día), ajustando las dosis en función de la respuesta terapéutica. Cada tratamiento tuvo una duración de 5 semanas, separados por un periodo de lavado de 3 semanas con placebo. El alivio del dolor fue calificado como bueno, moderado y mínimo en el 48%, 13% y 15% de los pacientes tratados con Pregabalin, y en el 34%, 11% y 27% de los tratados con amitriptilina. Las distintas escalas utilizadas (Patient and Physician's Global Assessment, McGill Pain Questionnaire, Likert Pain Scale, Patient Global Impression of Change) no mostraron diferencias relevantes entre ambos tratamientos. La incidencia de efectos adversos

fue mayor con amitriptilina (65,4% de los 52 eventos adversos reportados), siendo la somnolencia el efecto colateral más común en ambos grupos (43% y 20% de los pacientes tratados con amitriptilina y Pregabalin, respectivamente) (Bansal et al., 2009).

En otro estudio, mientras que la amitriptilina (75 mg/día) demostró ser más eficaz que placebo ($p=0,01$) en reducir los síntomas dolorosos en pacientes con neuropatía diabética, Pregabalin (titulado a 600 mg/día) no mostró la misma eficacia ($p=0,08$). Resultado similar se observó en el porcentaje de pacientes respondedores (reducción del dolor $\geq 50\%$): diferencia estadísticamente significativa frente a placebo con amitriptilina ($p=0,03$), pero no con Pregabalin ($p=0,24$) (Drug and Therapeutics Bulletin, 2006).

Actividad ansiolítica

En estudios de fase II y III, el pregabalin ha demostrado actividad ansiolítica en casos de trastorno de ansiedad generalizada, fobia social y trastorno de pánico (Lauria-Horner et al., 2003).

El pregabalin, en todas las dosis administradas (200, 300, 400 y 600 mg/día), mostró eficacia en la mejora tanto de los síntomas psíquicos como somáticos relacionados con el trastorno de ansiedad generalizada. La eficacia terapéutica del pregabalin en el control de los síntomas somáticos resultó equivalente a la de las benzodiacepinas (reducción de la puntuación en la escala Hamilton de ansiedad: -9,2 vs -10,3 vs -12 vs -6,8 puntos, respectivamente con pregabalin 150 mg/día, pregabalin 600 mg/día, lorazepam 6 mg/día y placebo) (Pande et al., 2003). Basándose en el perfil de tolerabilidad y los datos recogidos en estudios con voluntarios sanos, el pregabalin parecería aportar beneficios adicionales, en términos de tolerabilidad, en comparación tanto con las benzodiacepinas como con la venlafaxina (Baldwin, Ajel, 2007).

La administración de pregabalin según esquemas terapéuticos que preveían la división de la dosis diaria en 2 o 3 tomas no evidenció diferencias ni en eficacia ni en tolerabilidad (Pohl et al., 2005). En ensayos clínicos controlados con placebo (7 estudios), se obtuvo una reducción $\geq 50\%$ de la puntuación total en la escala de ansiedad de Hamilton en el 52% de los pacientes tratados con pregabalin, frente al 38% de los tratados con placebo.

En pacientes con una puntuación inicial en la escala de Hamilton para la ansiedad (HAM-A) ≥ 20 , la mejora de los síntomas psíquicos y somáticos con pregabalin fue rápida: tras una semana de tratamiento, la reducción en la puntuación HAM-A fue igual o superior al 30%, y una mejoría igual o superior se observó, en cada control posterior, en un porcentaje de pacientes $\geq 38\%$. Además, la tasa de interrupción del tratamiento por eventos adversos fue comparable a la del grupo placebo (9-13% con pregabalin frente a 8% con placebo) (Pohl et al., 2005).

En un estudio clínico sobre el uso de pregabalin en el tratamiento de la fobia social, aunque la reducción en la puntuación de la escala de evaluación de síntomas (Liebowitz Social Anxiety Scale, LSAS) fue estadísticamente superior a la del placebo ($p=0,024$) con la dosis máxima recomendada de pregabalin (600 mg/día) tras 11 semanas de tratamiento, dicha reducción no se consideró clínicamente significativa,

ya que fue inferior al cambio mínimo requerido de 20 puntos en una escala que va de 0 a 144 (Pande et al., 2004).

Fibromialgia

La fibromialgia es una condición patológica cuya causa aún no ha sido definida. Los síntomas que la acompañan, poco específicos, incluyen dolor, fatiga y sueño no reparador. A estos pueden asociarse cefalea, trastornos intestinales, dismenorrea, ansiedad y/o depresión. Es más frecuente en mujeres que en hombres (dato de EE.UU.: 3,4% vs 0,5%) (Wolfe et al., 1995).

La administración de pregabalina a pacientes con fibromialgia fue más eficaz que el placebo en la reducción del dolor a la dosis de 450 mg/día ($p \leq 0,001$), pero no a las dosis de 300 mg/día ni 150 mg/día (Crofford et al., 2005). El 29% de los pacientes del grupo tratado con pregabalina logró una reducción del dolor de al menos el 50%, frente al 13% del grupo placebo ($p=0,003$). Aproximadamente la mitad de los pacientes tratados manifestó mareos y algo menos de un tercio somnolencia.

En otro estudio, se administró pregabalina a dosis de 300, 450 y 600 mg/día en pacientes con fibromialgia (94% mujeres). El grupo de comparación fue tratado con placebo. La duración del estudio fue de 13 semanas. Las tres dosis evaluadas fueron más eficaces que el placebo en la reducción del dolor. Aunque la diferencia alcanzó significación estadística, la reducción del dolor con el fármaco fue limitada, de aproximadamente 0,5 puntos en una escala de 10 puntos (0-10) (relevancia clínica mínima). Esta diferencia se mantuvo constante durante todo el estudio solo con la dosis más alta, 600 mg/día. El porcentaje de pacientes que obtuvo una reducción del dolor de al menos el 30% fue del 43-44% con pregabalina (independientemente de la dosis) y del 35% con placebo (diferencia no estadísticamente significativa). No se observaron diferencias entre pregabalina y placebo en cuanto al impacto sobre la fatiga ni en la puntuación total del FIQ (Fibromyalgia Impact Questionnaire) (resultados clínicos secundarios). El porcentaje de pacientes que interrumpió el estudio por eventos adversos fue del 19%, 22% y 33% con dosis de 300, 450 y 600 mg/día, respectivamente (Mease et al., 2008).

El análisis de los datos relacionados con el sueño (Medical Outcomes Study [MOS] Sleep Scale y evaluación de la calidad del sueño mediante diario diario) obtenidos en estudios clínicos controlados con placebo mostró un efecto estadísticamente significativo del pregabalin en los siguientes parámetros (vs placebo): MOS Sleep Disturbance ($p < 0,01$), Sleep Quality Diary ($p < 0,001$), MOS Quantity of Sleep ($p < 0,003$), MOS Sleep Problems Index Score ($p < 0,02$). Mediante el uso de modelos, parecería que entre el 40 y el 80% de los beneficios del pregabalin sobre el sueño podrían depender de un efecto directo, mientras que el porcentaje restante se debería a un efecto indirecto, atribuible a la acción analgésica del fármaco (Russell et al., 2009).

La evaluación de los efectos analgésicos del pregabalin a largo plazo en el tratamiento de la fibromialgia se llevó a cabo mediante un estudio clínico que incluyó a pacientes previamente tratados con el fármaco que habían logrado una reducción del dolor de al menos el 50% (pacientes respondedores). Estos pacientes fueron aleatorizados para recibir pregabalina o placebo durante 26 semanas, al término de las cuales se

evaluó el tiempo hasta la pérdida de respuesta terapéutica (definida como una reducción del dolor <30% o un empeoramiento de la fibromialgia). Aproximadamente el 50% de los pacientes del grupo placebo experimentó pérdida de la respuesta terapéutica a los 19 días, mientras que en el grupo tratado con pregabalina, el 50% aún presentaba respuesta terapéutica al final del estudio. Después de 26 semanas, el porcentaje de pacientes que cumplía con los criterios de "pérdida de respuesta terapéutica" fue del 61% vs 32%, respectivamente, con placebo y pregabalina (Crofford et al., 2008). El porcentaje de pacientes que mantenía la respuesta terapéutica después de 6 meses fue del 32%; en este grupo, el tiempo medio hasta la pérdida de la respuesta fue de 34 días (Siler et al., 2011).

En un estudio de fase III se analizó la eficacia de la formulación de pregabalina de liberación controlada, con el objetivo potencial de permitir una única administración diaria. El estudio, aleatorizado y doble ciego, demostró efectos beneficiosos del pregabalina de liberación controlada, estadísticamente significativos respecto al placebo. Participaron 441 pacientes, tratados inicialmente con 165 mg/día de pregabalina durante tres semanas, con un aumento posterior hasta 495 mg/día durante otras tres semanas. Al final de este periodo, a los pacientes que presentaban una reducción del dolor >50% se les asignó pregabalina o placebo a la dosis óptima (330-495 mg/día) (63 pacientes con pregabalina, 58 con placebo). El parámetro evaluado fue el tiempo medio hasta la pérdida de la respuesta terapéutica (LTR), que resultó significativamente mayor en el grupo tratado con pregabalina (58 días frente a 22 días; $p=0,02$). Además, el tratamiento fue bien tolerado, con efectos adversos leves (Arnold et al., 2014).

Farmacocinética

Tras la administración oral, la absorción de pregabalín es rápida. El perfil farmacocinético es lineal: tanto la concentración plasmática máxima (C_{max}) como el área bajo la curva (AUC), tras la administración de una dosis única, son dependientes de la dosis. La farmacocinética tras dosis múltiples puede preverse a partir de los datos obtenidos con una dosis única, por lo que no es necesario realizar un seguimiento periódico de las concentraciones plasmáticas del fármaco.

La variabilidad interindividual de los parámetros farmacocinéticos es inferior al 20%.

La presencia de alimentos reduce la concentración plasmática máxima en un 25–30% y retrasa el tiempo para alcanzarla en aproximadamente 2,5 horas, sin modificar el AUC ni la vida media (Willmore, 2000).

La biodisponibilidad es igual o superior al 90%, independiente de la dosis.

La concentración plasmática máxima (C_{max}) varía entre 0,0383 y 9,46 mcg/ml tras una dosis única de 1 a 300 mg. El AUC se sitúa entre 0,233 y 66,3 mcg·h/ml en la misma franja de dosis. El tiempo para alcanzar la C_{max} (T_{max}) es de aproximadamente 1,3 horas. El estado estacionario (steady state) se alcanza en 24–48 horas tras dosis repetidas.

Pregabalín no se une a las proteínas plasmáticas; in vivo, atraviesa la barrera hematoencefálica, la barrera placentaria y se excreta en la leche materna.

El volumen de distribución (V_d) es de 0,56 L/kg. El V_d depende del peso corporal y del sexo (Bockbrader et al., 2011a).

Pregabalín no se metaboliza en el hígado: el 98% de la dosis administrada se excreta sin cambios en la orina; un 0,9% corresponde al derivado N-desmetilado y un 0,4% a metabolitos no identificados. Menos del 1% de la dosis de pregabalín se elimina por heces. En estudios preclínicos no se han encontrado indicios de racemización del enantiómero S al enantiómero R.

La vida media de eliminación es de 6 horas (rango: 4,6–6,8 horas). Es independiente de la dosis y no varía con la administración repetida.

La clearance oral (Cl/F) de pregabalín es directamente proporcional a la clearance de creatinina (Cl_{cr}); no se ve afectada por edad, sexo, raza, menopausia ni por la administración concomitante de otros antiepilépticos (Corrigan et al., 2002; Bockbrader et al., 2011a).

La clearance oral representa aproximadamente el 56% de la Cl_{cr} , mientras que la clearance renal es de alrededor del 58% de la Cl_{cr} .

Poblaciones especiales

En caso de insuficiencia renal, se produce una prolongación de la vida media y un aumento del AUC:

- 1) pacientes con $Cl_{cr} > 60$ ml/min presentan una clearance oral de 56,5 ml/min y una vida media de 9,1 horas;

- 2) pacientes con CLcr entre 30 y 60 ml/min presentan una clearance oral de 30,6 ml/min y una vida media de 16,7 horas;
- 3) pacientes con CLcr entre 15 y 29 ml/min presentan una clearance oral de 16,7 ml/min y una vida media de 25 horas;
- 4) pacientes con CLcr < 15 ml/min presentan una clearance oral de 8,3 ml/min y una vida media de 48,7 horas.

En caso de insuficiencia renal terminal, la diálisis elimina en unas 4 horas aproximadamente el 50-60% del fármaco en circulación; por lo tanto, es necesario reponer la dosis de pregabalín después de la sesión de diálisis.

Clasificación

Fórmula molecular

C₈H₁₇NO₂

Peso molecular

PM 159.23

Código ATC

N03AX16

Bibliografía

- AIFA Notes, Bollettino d'Informazione sui Farmaci, 2009, n 5-6.
- Arnold LM. et al., Curr. Med. Res. Opin., 2014, 30 (10), 2069.
- Arroyo S et al., Epilepsia, 2004, 45 (1), 20.
- Aust. Adv. Drug Reaction Bull., 2007, 26, 23.
- Baldwin D.S., Ajel K., Neuropsychiatr. Dis. Treat., 2007, 3 (2), 185.
- Bensal D. et al., Diabet. Med., 2009, 26 (10), 1019.
- Beydoun A. et al., Neurology, 2005, 64 (3), 475.
- Bockbrader H.N. et al., Epilepsia, 2002, 43 Suppl. 8, 145.
- Bockbrader H.N. et al., Neurology, 2004, 62 Suppl. 5, A314.
- Bockbrader H.N. et al., Epilepsia, 2011, 52 (2), 405.
- Bockbrader H.N. et al., Epilepsia, 2011a, 52 (2), 248.
- Corrigan B. et al., Epilepsia, 2002, 43 (Suppl. 8), 144.
- Crespo Perez L. et al., Med. Clin., 2008, 103, 157.
- Crofford L.J. et al., Arthritis Rheum., 2005, 52, 1264.
- Crofford L.J. et al., Pain. 2008, 136 (3), 419.
- De Smedt R.H. et al., Br. J. Clin. Pharmacol., 2008, 66 (2), 327.
- Dooley D.J. et al., Synapse, 2002, 45 (3), 171.
- Drug and Therapeutics Bulletin, 2006, 44(10), 73.
- Einarsdottir S. et al., Eur. J. Gastroenterol. Hepatol., 2008, 20, 1049.
- FDA, Postmarket Drug Safety Information for Patients and Providers, 2008, 31 gennaio.
- Filipetto F.A. et al., J. Am. Osteopath. Assoc., 2010, 110 (10), 605.
- Fink K. et al., Neuropharmacology, 2002, 42 (2), 229.
- French J.A. et al., Neurology, 2003, 60 (10), 1631.
- Greiner M.J. et al., Neurology, 2004, 62 Suppl. 5, 315.
- Guberman A. et al., Neurology, 2004, 62 Suppl. 5, 313.
- Hindmarch I. et al., American Psychiatric Association 2002, Annual Meeting: New Research Abstract, 2002, 18-23 May, Philadelphia, (abstract n 206 e 415).
- Laville M.A. et al., Rev. Med. Interne, 2008, 29 (2), 152.
- Lauria-Horner B.A. et al., Expert Opin. Investig. Drugs, 2003, 12 (4), 663.
- Lesser H. et al., Neurology, 2004.

LYRICA Product Information, disponible en línea
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000546/human_med_000894.jsp&murl=menus/medicines/medicines.jsp&mid=WC0b01ac058001d124

- Mease P.J. et al., *J. Rheumatol.*, 2008, 35 (3), 502.
- Morrell M. et al., *Neurology*, 2004, 62 (Suppl. 5), A314 (abstract P04.096).
- Oaklander A.L., Buchbinder B.R., *Ann. Neurol.*, 2005, 58 (2), 309.
- Orive Calzada A. et al., *Med. Clin.*, 2008, 131, 398.
- Page R.L. et al., *J. Cardiovasc. Med. (Hagerstown)*, 2008, 9 (9), 922.
- Pande A.C. et al., *Am. J. Psychiatry*, 2003, 160, 533.
- Pande A.C. et al., *J. Clin. Psychopharmacol.*, 2004, 24 (2), 141.
- Pohl R.B. et al., *J. Clin. Psychopharmacol.*, 2005, 25 (2), 151.
- Rosenstock J. et al., *Pain*, 2004, 110, 628.
- Rowbotham M. et al., *J. Pain*, 2003, 4 (Suppl. i), 63 (abstract n 846).
- Russell I.J. et al., *Sleep Med.*, 2009, 10 (6), 604.
- Schwan S. et al., *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 2010, 66 (9), 947.
- Sharma U. et al., *Diabetes*, 2000, 49 (Suppl. 1), 167.
- Sharma U. et al., 153rd American Psychiatric Association Annual Meeting, 2000a, 13-18 maggio, Chicago (abstract n NR531).
- Siler A.C. et al., *J. Pain*, 2011, 12 (4), 407.
- Strojek K. et al., *Diabetes*, 2004, 53 Suppl. 2, 59 (abstract n 804).
- Taylor C.P., *CNS Drug Rev.*, 2004, 10 (2), 159.
- Toelle T. et al., *Anesthesiology*, 2004, 101, A967.
- Warner G., Figgitt D.P., *CNS Drug*, 2005, 19 (3), 265.
- Willmore L.J., *Neurology*, 2000, 55 (11 Suppl. 3), S17.
- Wolfe F. et al., *Arthritis. Rheum.*, 1995, 38, 19.
- Wood D.M. et al., *J. Med. Toxicol.*, 2010, 6 (4), 435.