



Comisión de Evaluación de Medicamentos

PREGABALINA en dolor neuropático

1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME

Fármaco: Pregabalina

Indicación clínica: tratamiento del dolor neuropático en adultos.

Autor: Santos Navarro de Lara.

Revisores: Margarita Prats, Nora Izko.

Mayo 2009

2.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO

Nombre genérico: Pregabalina

Nombre comercial: Lyrica®

Laboratorio: Pfizer, España

Grupo terapéutico: Denominación: Otros antiepilépticos. Código ATC: N03AX

Vía de administración: oral

Tipo de dispensación: Receta médica. Aportación reducida.

Fecha Autorización del Medicamento por la AEMPS y EMEA: Julio 2004.

Vía de registro: centralizado (EMEA)

Presentaciones y precio:

Forma farmacéutica y dosis	Envase de X unidades	Código	Coste por envase PVP con IVA (€)
Lyrica® 25 mg cáps	56	7547396	23,14
Lyrica® 25 mg cáps	100	6170199	29,56
Lyrica® 75 mg cáps	56	7547549	58,2
Lyrica® 75 mg cáps	100	6379189	74,37
Lyrica® 150 mg cáps	56	7548041	96,83
Lyrica® 150 mg cáps	100	6171424	123,74
Lyrica® 300 mg cáps	56	7548959	140,72
Lyrica® 300 mg cáps	100	6379004	179,82

3.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA

3.1 Mecanismo de acción¹

La pregabalina es un análogo del ácido γ -aminobutírico (GABA), con estructura y actividad similar a las de gabapentina. Se une con gran afinidad a la subunidad $\alpha_2\text{-}\delta$ de los canales de calcio voltaje dependientes con la consiguiente reducción de la entrada de calcio en las terminaciones nerviosas. Como consecuencia disminuye la liberación de neurotransmisores excitadores (como glutamato, noradrenalina y sustancia P). Esto justificaría la acción analgésica, anticonvulsivante y ansiolítica del fármaco.

3.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación

AEMyPS/EMEA¹:

- Dolor neuropático: tratamiento del dolor neuropático periférico y central en adultos.
- Epilepsia: tratamiento combinado de las crisis parciales con o sin generalización secundaria, en adultos.
- Trastorno de ansiedad generalizada en adultos.

FDA²:

- Dolor neuropático asociado a la neuropatía diabética periférica.
- Neuralgia postherpética.

3.3 Posología, forma de preparación y administración

El rango de dosis habitual oscila entre **150 y 600 mg al día**, vía oral. La dosis inicial recomendada en dolor neuropático es de 150 mg al día. En función de la respuesta y de la tolerancia, la dosis puede aumentarse a 300 mg al día (en 2 ó 3 tomas) tras un intervalo de 3-7 días. Si esta dosis no es suficiente, puede incrementarse hasta un máximo de 600 mg diarios (en 2 ó 3 tomas) tras un período de 7 días.

3.4 Farmacocinética

La pregabalina se absorbe bien tras la administración oral y se excreta principalmente en orina.

Absorción: La biodisponibilidad oral es del 90%. Los alimentos disminuyen la velocidad de absorción pero no tienen efecto en la cantidad total absorbida.

Distribución: No se une a proteínas plasmáticas. En modelos animales atraviesa la BHE y la placenta.

Eliminación: el 90% de la dosis se excreta inalterada en orina. El derivado N-metilado, el principal metabolito detectado en orina, representa el 0,9% de la dosis. La semivida biológica es de 6,3 horas en pacientes con función renal normal

Pacientes con insuficiencia renal y hemodiálisis: el aclaramiento de pregabalina es casi proporcional al aclaramiento de creatinina, por lo que en casos de insuficiencia renal es necesario modificar la dosis. En una sesión de 4 horas de hemodiálisis las concentraciones se reducen un 50% aproximadamente, por lo que hay que administrar dosis suplementarias.(ver sección 5.3.)

4.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA

4.1 Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada

Se dispone del informe EPAR de la EMEA (2004)³ en el que se describen 12 ensayos pivotaes en neuropatía periférica. Tras una búsqueda bibliográfica, en Medline, con los términos MeSH: "Pregabalin", "Diabetic neuropathies", "Postherpetic neuralgia" y los límites: "Randomized controlled trial" y "Meta-Analysis", en abril de 2009, se encuentran 8 ensayos clínicos, una revisión sistemática y 2 meta-análisis.

1. Neuropatía diabética:

- Comparados con placebo
 1. Rosenstock 2004: 146 pacientes
 2. Lesser 2004: 336 pacientes
 3. Ritcher 2005: 164 pacientes
 4. Tölle 2008: 395 pacientes
 5. Arezzo 2008: 167 pacientes.
- Comparativo con Amitriptilina

Informe EMEA no publicado: 256 pacientes

2. Neuralgia post-herpética:

6. Dworkin 2003: 173 pacientes
7. Sabatowski 2004: 238 pacientes

3. Pacientes con ambas patologías; neuropatía diabética y neuralgia post-herpética:

8. Freynhagen 2005: 338 pacientes

- En todos los estudios publicados la pregabalina se compara con placebo. El único ensayo detectado frente a otro comparador está sólo referenciado en EMEA y es frente a amitriptilina.
- Dos de los estudios no publicados se suspendieron prematuramente porque la FDA emitió una alerta de seguridad en 2001, al detectarse una mayor incidencia de hemangiosarcoma en ratones.
- En todos los EECC hay una valoración del dolor basal como criterio de inclusión una semana antes del inicio del ensayo. La variable principal de respuesta es la reducción de la intensidad del dolor al final del estudio en base a las anotaciones que realiza el paciente en su diario. La escala utilizada para la valoración de la intensidad del dolor es la escala

numérica de 10 puntos, en la que “0 equivale a ausencia de dolor” y “10 al máximo dolor que se pueda percibir”. Así como una escala visual analógica (0- 40 mm).

4.2.a Resultados de los ensayos clínicos

DOLOR ASOCIADO A NEUROPATÍA DIABÉTICA

Rosenstock J, Tuchman M, La Moreaux L, Sharma U. Pregabalin for the treatment of painful diabetic peripheral neuropathy: a double-blind, placebo-controlled trial. Pain 2004, 110: 628-638.⁴

Nº de pacientes: 146 pacientes con neuropatía diabética.

Diseño: ensayo clínico en fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego controlado con placebo de 8 semanas de duración.

Tratamiento grupo activo: pregabalina 100 mg c/8h vo.

Tratamiento grupo control: placebo (lactosa).

Criterios de inclusión: mayores de 18 años con diabetes mellitus tipo I ó II, cuya sintomatología fuese atribuible a la neuropatía diabética, tuviese 1-5 años de evolución y una puntuación media del dolor de 4 (escala de 0 a 10) durante la semana previa al inicio y un valor de al menos 40 mm en la escala visual del dolor.

Observaciones: Sólo se permitió el empleo de paracetamol (hasta 4 g/día) y aspirina (hasta 325 mg/día) e inhibidores de la recaptación de serotonina. No se permitió el empleo de otros analgésicos, ansiolíticos, relajantes musculares y antiepilépticos empleados en el dolor neuropático.

Criterios de exclusión: falta de respuesta a gabapentina a dosis de 1200 mg/día o superiores, condiciones que dificultan evaluación del dolor (alteraciones psiquiátricas, neurológicas), embarazo, lactancia.

Pérdidas: 11 en grupo pregabalina (14,5%), 8 en grupo placebo (11,4%).

Tipo de análisis: Análisis por intención de tratar.

	Pregabalina 300 mg (N=76)	Placebo (N=70)	Diferencia entre medias	P
VARIABLES PRINCIPALES				
<i>Puntuación media del dolor en una escala 0 a 10 puntos.</i>	3,99 (0,26)	5,46 (0,28)	-1,47 (-1,4 -1,6)	0,0001
VARIABLES SECUNDARIAS				
			RAR	NNT (IC 95%)
% pacientes que responden (reducción de al menos un 50% en la puntuación escala)	40%	14,5%	-25,2% (-11,5 - 38,9%)	NNT=4

Lesser H, Sharma U, LaMoreaux L, Poole RM. Pregabalin relieves symptoms of painful diabetic neuropathy: a randomized controlled trial. Neurology 2004, 63: 2104-2110.⁵

Nº de pacientes: 337 pacientes con neuropatía diabética.

Diseño: ensayo clínico en fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego controlado con placebo de 5 semanas de duración.

Tratamiento grupo activo: pregabalina oral (1ª semana titulando dosis y 4 semanas a dosis de 75, 300 ó 600 mg al día repartidos en 3 tomas. **Tratamiento grupo control:** placebo (lactosa).

Criterios de inclusión: mayores de 18 años con DM tipo I ó II, con polineuropatía simétrica distal de 1-5 años de evolución y una puntuación media del dolor de 4 (escala de 0 a 10) durante la semana previa al inicio y un valor de al menos 40 mm en la escala visual del dolor. **Observaciones:** Sólo se permitió el empleo de paracetamol (hasta 3 g/día) e inhibidores de la recaptación de serotonina.

Criterios de exclusión: embarazo, lactancia, condiciones que dificultan evaluación (alteraciones psiquiátricas, neurológicas), patologías graves (hepáticas, respiratorias, cardiovasculares, hematológicas, Clcr < 60 mL/min) y falta de respuesta a gabapentina a dosis de 1200 mg/día o superiores.

Pérdidas: 27 pacientes en tratamiento con pregabalina y 8 en grupo placebo.

Tipo de análisis: Análisis por intención de tratar (todos los pacientes que al menos tomaron una dosis de la medicación en estudio).

	Placebo (N = 97)	Pregabalina 75 mg (N = 77)	Pregabalina 300 mg (N = 81)	Pregabalina 600 mg (N = 82)	Diferencias placebo/pregabalina
Resultado principal <i>Puntuación media del dolor en una escala 0 a 10 puntos.</i>	5,06 (0,21)	4,91(0,24)	3,80 (0,23)	3,60 (0,23)	P75/PI: -0,15 (NS) P300/PI: -1,26 (p= 0,0001) P600/PI: -1,45 (p= 0,0001)
% pacientes con reducción del 50% en la puntuación del dolor: pregabalina 300 mg/día 46% y pregabalina 600 mg/día 48%. No indican datos en el grupo placebo, ni en el de Pregabalina 75 mg/día,					

Ritcher RW, Portenoy R, Sharma U, Lamoreaux L, Boockbrader H, Fnapp LE. Relief of painful diabetic peripheral neuropathy with pregabalin: a randomized, placebo-controlled trial. J Pain 2005, 6:253-260.⁶

Nº de pacientes: 164 pacientes diabéticos con dolor neuropático asociado a la diabetes.
Diseño: ensayo clínico en fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego controlado con placebo de 6 semanas.
Tratamiento grupos activos: pregabalina oral 150 mg/día o 600 mg/día (2 semanas de ajuste de dosis y 4 posteriores a dosis final). **Tratamiento grupo control:** placebo.
Criterios de inclusión: adultos diabéticos con polineuropatía simétrica en extremidades distales de 1-5 años de evolución, dolor moderado a severo (valor en la escala visual analógica ≥ 40 mm y media de dolor en al menos 4 días previos a inclusión > 4). **Observaciones:** Sólo se permitió el empleo de paracetamol (hasta 3 g/día), AAS a dosis antiagregantes e inhibidores de la recaptación de serotonina.
Criterios de exclusión: embarazo, lactancia, condiciones que dificultan evaluación (alteraciones neurológicas), patologías crónicas graves.
Pérdidas: 13 en grupo placebo y 14 en los grupos de tratamiento.
Tipo de análisis: Análisis por intención de tratar modificado (todos los pacientes que al menos tomaron una dosis y no han sido retirados del estudio).

	Placebo (N = 85)	Pregabalina 150 mg (N = 79)	Pregabalina 600 mg (N = 82)	Diferencias placebo/pregabalin
Resultado principal Puntuación media del dolor en una escala 0 a 10 puntos.	5,55 (0,23)	5,11 (0,24)	4,29 (0,26)	PI/Prega150 mg: 0,44 (NS) PI/Pregab 600 mg: 1,26 (p < 0,0002)
% pacientes con reducción del 50% en la puntuación del dolor: pregabalina 600 mg/día 39% (en los otros grupos no se indica)				

Tölle T, Freyhagen R, Versavel M, Trostmann U, Young JP Jr. Pregabalin for relief of neuropathic pain associated with diabetic neuropathy: a randomized, double-blind study. Eur J Pain 2008, 12: 203-13.⁷

Nº de pacientes: 395 pacientes con neuropatía diabética.
Diseño: ensayo clínico en fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego controlado con placebo de 12 semanas de duración.
Tratamiento grupo activo: pregabalina 150, 300 y 600 mg/día, administrada en dos tomas diarias.
Tratamiento grupo control: placebo.
Criterios de inclusión: mayores de 18 años con diabetes mellitus tipo I ó II, cuya sintomatología fuese atribuible a la neuropatía diabética, tuviese al menos 1 año de evolución y una puntuación media del dolor de 4 (escala de 0 a 10) durante la semana previa al inicio y una valor de al menos 40 mm en la escala visual del dolor.
Observaciones: se permitió el empleo de inhibidores de la recaptación de serotonina. No se permitió el empleo de benzodiazepinas (excepto las empleadas a dosis estables como hipnóticos),, capsaicina, ácido α -lipoico, anestésicos locales, opioides, tramadol, memantina, AINEs, dextrometorfano, ansiolíticos, antidepresivos (diferentes de los ISRS) relajantes musculares y antiepilépticos empleados en el dolor neuropático.
Criterios de exclusión: Clcr ≤ 30 mL/min, falta de respuesta a gabapentina a dosis de 1200 mg/día o superiores, condiciones que dificultan evaluación del dolor (alteraciones psiquiátricas, neurológicas), embarazo, lactancia.
Pérdidas: 17 en grupo placebo (17,7%) y 60 en los grupos de tratamiento (20%).
Tipo de análisis: Análisis por intención de tratar modificado para el análisis de eficacia (todos los pacientes aleatorizados que han recibido al menos una dosis y no han sido retirados del estudio).

	Placebo (N = 96)	Pregabalina 150 mg (N = 99)	Pregabalina 300 mg (N = 99)	Pregabalina 600 mg (N = 101)	Diferencias placebo/pregabalin
Variables principales					
Puntuación media del dolor en una escala 0 a 10 puntos.	4,5	4,1	4,4	3,7	P150/PI: -0,33 (NS) P300/PI: -0,18 (NS) P600/PI: -0,97 (p= 0,0054)
% pacientes que responden (reducción de al menos un 50% en la puntuación escala)	30,1%	34,4%	33,3%	45,9%	PI/Prega 600: 15,8% (p=0,036) NNT Prega 600: 6,3 (3,4-44,7)
Se obtuvo una respuesta estadísticamente superior de pregabalina 600 mg frente a placebo, sin embargo ni la dosis de 150 mg ni la de 300 mg mostraron diferencias estadísticamente significativas en la disminución de dolor ni en el % de pacientes respondedores respecto a placebo					

Arezzo JC, Rosenstock J, LaMoreaux L, Pauer L. Efficacy and safety of pregabalin 600 mg/d for treating painful diabetic peripheral neuropathy: a double-blind placebo controlled trial. BMC Neurol 2008, 8:33.⁸

Nº de pacientes: 167 pacientes con neuropatía diabética.

Diseño: ensayo clínico en fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego controlado con placebo de 12 semanas de duración.

Tratamiento grupo activo: pregabalina 300 mg c/12h vo.

Tratamiento grupo control: placebo (lactosa).

Criterios de inclusión: mayores de 18 años con diabetes mellitus tipo 1 ó 2, con una HbA_{1c} ≤ 11%, cuya sintomatología fuese atribuible a la neuropatía diabética, tuviese al menos 3 meses de evolución y una puntuación media del dolor de 4 (escala de 0 a 10) durante la semana previa al inicio.

Criterios de exclusión: No se permitió el empleo de hidroxocloroquina, deferoxamina, tioridazina y vigabatrina. Los pacientes en tratamiento con antiepilépticos, medicamentos para el alivio del dolor neuropático, antidepresivos, AINES (incluidos COX-2) y dextrometorfano no podían ser incluidos salvo que se sometieran a un periodo de lavado. Sólo se permitió el empleo de paracetamol (hasta 4g/día) y aspirina (hasta 325 mg/día) e inhibidores de la recaptación de serotonina para el tratamiento de la ansiedad o depresión y benzodiacepinas como lorazepam por la noche para problemas de insomnio siempre y cuando se tratara de tratamientos estables de más de un mes de duración. Clcr ≤ 60 mL/min, condiciones que dificultan evaluación del dolor (alteraciones psiquiátricas, neurológicas).

Pérdidas: 28 en grupo pregabalina (34,1%), 24 en grupo placebo (28,2%).

Tipo de análisis: Análisis por intención de tratar.

	Pregabalina 600 mg (N=82)	Placebo (N=85)	Diferencia entre medias	P
Variables principales				
<i>Puntuación media del dolor en una escala 0 a 10 puntos.</i>	3,54	4,82	-1,28 (-1,96 a -0,6)	0,0003
% pacientes que responden <i>(reducción de al menos un 50% en la puntuación escala)</i>	49%	23%		
Los autores concluyen que no existen diferencias estadísticamente significativas en la velocidad de la conducción nerviosa entre los dos grupos de pacientes, y consideran esta variable de seguridad.				

Pfizer Protocol No. 1008-040: A placebo controlled trial of pregabalin and amitriptyline for treatment of painful diabetic peripheral neuropathy (informe EMEA)³

Nº de pacientes: 254 pacientes con dolor asociado a neuropatía diabética.

Tratamiento grupos activos: pregabalina a dosis 200 mg c/8h o amitriptilina 25 mg c/8 h vía oral. **Tratamiento grupo control:** placebo.

	Placebo (N = 81)	Pregabalina (N = 86)	Amitriptilina (N = 87)	Diferencias
Resultado principal <i>Puntuación media del dolor en una escala 0 a 10 puntos (últimos 7 días del estudio)</i>	4,6	3,96	3,67	PI/Pregab: -0,64 (-1,37 a 0,08) NS PI/amitrip: -0,93 (-1,65 a -0,22) p = 0,01
% pacientes que responden <i>(reducción de al menos un 50% en la puntuación escala)</i>	30%	40%	46%	PI/Prega: 9,9% (-4,5 a 24%) NS PI/Amitrip: 16% (1,7 a 30%) NNT amitrip: 7 (4-53)

Ensayos en neuropatía diabética:

En todos se permite el empleo de medicación concomitante bien sea analgésica o antidepresivos ISRS pero no se informa de si las poblaciones resultantes de la aleatorización son comparables en cuanto al empleo de medicación permitida. El tratamiento concomitante con ISRS puede influir en que la mejoría del dolor se perciba de una forma más positiva o puede que existan efectos sinérgicos entre la pregabalina y otros tratamientos administrados.

Por otra parte también pueden ejercer de factor de confusión en la incidencia de reacciones adversas.

DOLOR ASOCIADO A NEURALGIA POST-HERPÉTICA

Dworkin RH, Corbin AE, Young Jr JP, Sharma U, La Moreaux M, Bockbrader, et al. Pregabalin for the treatment of post-herpetic neuralgia: a randomised, placebo-controlled trial. Neurology 2003; 60:1274-83.⁹

Nº de pacientes: 173 pacientes con neuralgia post-herpética.
Diseño: ensayo clínico en fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego controlado con placebo de 8 semanas de duración (semana previa de evaluación del dolor).
Tratamiento grupos activos: 1ª semana: prebabilina 50 mg c/8h durante 3 días + 100 mg c/8h resto de días; a partir de la 2ª semana pregabalina oral 100 mg c/8h (si Clcr >30 ó < 60 mL/min) ó 200 mg c/8h (Clcr > 60 mL/min).
Tratamiento grupo control: placebo.
Criterios de inclusión: adultos con neuralgia postherpética (definida como dolor de más de 3 meses tras la curación del rash por VHZ). La intensidad del dolor en la escala visual analógica debía ser ≥ 40 mm (total 100 mm) y el valor de dolor documentado por los pacientes en la semana previa a la aleatorización debía ser al menos de 4 puntos en una escala de 10. **Observaciones:** se permitió continuar tratamientos analgésicos previos si la dosis no había cambiado durante los 30 días previos al inicio del estudio y con la condición de mantenerlo estable durante el estudio. Los tratamientos permitidos fueron: paracetamol (hasta 4 g/día), AAS, AINE y antidepresivos, incluidos los inhibidores de la recaptación de serotonina. No se permitió el empleo de benzodiacepinas, relajantes musculares, glucocorticoides orales, tratamientos tópicos y anticonvulsivantes.
Criterios de exclusión: embarazo, lactancia, patologías crónica grave, otras causas de dolor que confundan la evaluación del dolor. Falta de respuesta a tratamiento previo con gabapentina a dosis de 1200 mg/día o superior.
Pérdidas: 10 en grupo placebo (11,9%) y 31 en los grupos de tratamiento (34,8%).
Tipo de análisis: Análisis por intención de tratar modificado (todos los pacientes que al menos tomaron una dosis de la medicación del estudio). Los pacientes asignados al grupo de pregabalina se evaluaron como un grupo único, independientemente de que recibieran distintas dosis.

	Placebo (N = 84)	Pregabalina (N = 88)	Diferencia entre medias	p
Resultado principal Puntuación media del dolor en una escala 0 a 10 puntos	5,29 (0,24)	3,60 (0,24)	-1,69 (-2,33 a -1,05)	0,0001
			RAR	NNT (IC 95%)
% pacientes que responden (reducción de al menos un 50% en la puntuación escala)	20%	50%	-30 % (16,2, -43,3%)	4 (3 a 7)

El 68% de los pacientes recibieron dosis de 600 mg/día. **Observaciones:** se permite el empleo de fármacos analgésicos y antidepresivos (incluidos tricíclicos) y no se informa si las poblaciones resultantes de la aleatorización son comparables en cuanto al empleo de medicación permitida. Cuando hacen un análisis posterior excluyendo a los pacientes que toman analgésicos dicen que pregabalina continúa siendo superior a placebo pero es imposible ver si ambos grupos continúan siendo comparables.

Sabatowski R, Gálvez R, Cherry DA, Jacquot F, Vincent E, Maisonobe P et al. Pregabalin reduces pain and improves sleep and mood disturbances in patients with post-herpetic neuralgia: results of a randomised, placebo controlled clinical trial. Pain 2004; 109: 26-35.¹⁰

nº de pacientes: 238 pacientes con neuralgia post-herpética.
Diseño: ensayo clínico en fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego controlado con placebo de 8 semanas de duración (semana previa de evaluación del dolor).
Tratamiento grupos activos: pregabalina 50 mg c/8h o 100 mg c/8h. **Tratamiento grupo control:** placebo.
Criterios de inclusión: adultos con neuralgia postherpética (definida como dolor de más de 6 meses tras la curación del rash por VHZ). Los pacientes tenían que haber documentado al menos 4 registros de intensidad del dolor durante la semana previa a la aleatorización y tener una media de dolor de al menos 4 puntos en una base de 10. La intensidad del dolor determinada en la escala visual analógica debía ser ≥ 40 mm (total 100 mm).
Criterios de exclusión: embarazo, lactancia, patologías graves (oncológicas, respiratorias, hematológicas, hepáticas o cardiovasculares, insuficiencia renal con Clcr ≤ 30 mL/min), falta de respuesta a tratamiento previo con gabapentina a dosis de 1200 mg/día o superior o sometidos a tratamiento neurolítico previo para tratar la neuralgia.
Pérdidas: 20 en grupo placebo (24,7%) y 26 en los grupos de tratamiento (16,7%).
Tipo de análisis: Análisis por intención de tratar modificado (todos los pacientes que al menos tomaron una dosis de la medicación del estudio). Durante la fase ciega de la evaluación de resultados se decidió realizar un análisis por protocolo, con la población de pacientes que no había infringido de forma importante el estudio.
Observaciones: se permitió continuar tratamientos analgésicos crónicos previos con paracetamol (hasta 3 g/día), AINE y analgésicos opiáceos y no opiáceos o antidepresivos. No se les permitía iniciar otro tratamiento analgésico durante el estudio. Las benzodiacepinas y anticonvulsivantes se suspendieron al menos 14 días antes de iniciar el estudio.

Resultados

	Placebo (N = 81)	Pregabalina 150 mg (N = 81)	Pregabalina 300 mg (N = 76)	Diferencias placebo/pregabalina
Resultado principal Puntuación media del dolor en una escala 0 a 10 puntos.	6,33 (0,2)	5,14 (0,22)	4,76 (0,23)	PI/Prega150 mg: -1,20 (-1,81 a -0,58) (p < 0,0001) PI/Pregab 600 mg: - -1,57 (-0,95 a -2,20) (p < 0,0002)

La mejoría del dolor fue estadísticamente significativa en ambos grupos de tratamiento respecto a placebo desde la primera semana y se mantuvo durante todo el estudio.				
	Placebo (N = 81)	Pregabalina 300 mg (N = 76)	RAR	NNT (IC 95%)
% pacientes que responden (reducción de al menos un 50% en la puntuación escala)	9,9%	27,6%	-17,8 % (-5,8 a -29,7%)	NNT= 6 (4 a 18)
Sabatowski: en la tabla resumen se observa cuantos pacientes de cada grupo toman además otro tipo de medicamentos (analgésicos, antiinflamatorios y/o antidepresivos), pero no es posible deducir el número total de pacientes de cada grupo con tratamientos adicionales. Los autores concluyen que realizando un ajuste estadístico en base a pacientes con tratamientos concomitantes los resultados finales no cambian. Es imposible verificar esta información y equiparar la eficacia analgésica del paracetamol, derivados opiáceos y antidepresivos tricíclicos no tiene fundamento clínico.				

Neuralgia post-herpética o neuropatía diabética

Freyhagen R, Strojek K, Griesing T, Whalen E, Balkenohl M. Efficacy of pregabalin in neuropathic pain evaluated in a 12-week, randomised, double-blind, multicentre, placebo-controlled trial of flexible and fixed dose regimens. Pain 2005, 115: 254-263.¹¹

Nº de pacientes: 338 pacientes con neuralgia post-herpética o dolor asociado a neuropatía diabética.
Diseño: ensayo clínico en fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego controlado con placebo de 12 semanas de duración (semana previa de evaluación del dolor).
Tratamiento grupos activos: uno de los grupos recibió pregabalina a dosis variables (entre 150 y 600 mg/día: escalada de dosis a intervalos semanales en base a respuesta y tolerancia) y el otro 600 mg/día (1ª semana a 300 mg/día). Las dosis diarias se administraron en dos tomas.
Tratamiento grupo control: placebo.
Criterios de inclusión: adultos con dolor asociado a neuropatía diabética de al menos 6 meses de duración o neuralgia postherpética (definida como dolor de más de 3 meses tras la curación del rash por VHZ). La intensidad del dolor en la escala visual analógica debía ser ≥ 40 mm (total 100 mm).
Criterios de exclusión: embarazo, lactancia, condiciones médicas inestables o alteraciones psiquiátricas, ClCr inferior a 60 mL/Min o alteraciones hematológicas, VHB, VHC o VIH, alteraciones neurológicas o dolor intenso no relacionado con las patologías en estudio o condiciones dermatológicas que alteren la valoración del dolor. Diabéticos: con historia de anemia perniciosa, hipotiroidismo no tratado, amputaciones mayores que dedos. En herpética los que han sufrido terapia neurolítica o neuroquirúrgica.
Pérdidas: 35 en grupo placebo (53,8%), 49 (34,8%) en pacientes con dosis variable de pregabalina y 50 (37,9%) en el grupo con dosis fija.
Tipo de análisis: Análisis por intención de tratar (todos los pacientes que al menos tomaron una dosis de la medicación del estudio y además tuvieron al menos una evaluación de la eficacia).
Observaciones: no se permitió continuar tratamientos analgésicos previos con benzodiazepinas, relajantes musculares, capsicina, anestésicos locales, memantina, antiépilépticos, antidepresivos (excepto ISRS). En pacientes con neuropatía diabética tampoco se permitió el empleo de AINE. Se permitió el empleo de paracetamol, ISRS para la depresión, aspirina a dosis antiagregantes, benzodiazepinas de acción corta para el insomnio y paracetamol de rescate.

	Placebo (N = 65)	Pregabalina variable (N = 141)	Pregabalina 600 mg/día (N = 132)	Diferencias placebo/pregabalina
% pacientes que responden (reducción de al menos un 50% en la puntuación escala)	24,2%	48,2%	52,3%	PI/Pr var: 23,6% NNT 5 (3 a 10) PI/Pr fija: 27,7% NNT 4 (3-8)

El grupo que tomaba pregabalina a dosis variable hasta la segunda semana no alcanza diferencias estadísticamente significativas con placebo pero es mejor tolerada.

Observaciones: Permite continuar el tratamiento con ISRS y no se informa de si las poblaciones resultantes de la aleatorización son comparables en cuanto al empleo de medicación concomitante. También se permite el empleo de paracetamol de rescate y benzodiazepinas de acción corta para el insomnio (una de las variables de respuesta secundarias es el efecto del tratamiento en el descanso nocturno). En los resultados los datos no se ajustan de acuerdo con estas variables ni se especifica el empleo de medicación de rescate en cada grupo.
 La exclusión de pacientes que no han respondido a gabapentina a dosis de 1200 mg/día o superiores, podría favorecer los resultados de pregabalina (por la similitud estructural quizás también fuesen resistentes al tratamiento).

4.2.b Evaluación de la validez y de la utilidad práctica de los resultados

La variable de medida está sujeta a la subjetividad del paciente y se permite el empleo de medicación concomitante sin analizar después los resultados de forma adecuada, lo que cuestiona los resultados obtenidos.

Cuando se utiliza como variable de respuesta el "porcentaje de pacientes que responden (reducción de la intensidad del dolor del 50%) al no distribuir a los pacientes en subgrupos atendiendo a la intensidad del dolor no sabemos si los pacientes que responden partían de un dolor leve o grave (clínicamente no tiene la misma relevancia clínica pasar de 8 a 4 que de 4 a 2).

En resumen, la comparación con placebo, la subjetividad de la variable de medida y la multitud de factores de confusión, no ofrece información útil acerca de la eficacia del fármaco ni de su posicionamiento en la terapéutica actual de la neuropatía diabética. El único estudio en el que se utiliza un comparador activo nos confirma en esta duda, ya que la pregabalina a dosis máximas no obtiene mejores resultados que el placebo, mientras que la amitriptilina si consigue diferencias estadísticamente significativas.

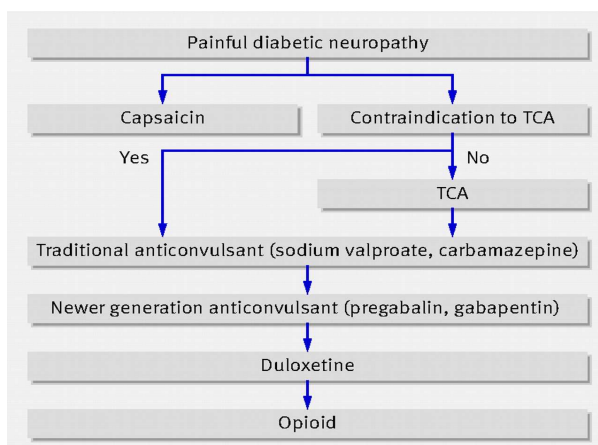
4.3 Revisiones sistemáticas publicadas y sus conclusiones

Tras búsqueda bibliográfica realizada en Abril de 2009 se encuentran 1 revisión sistemática¹² y 2 meta-análisis^{13,14}.

Wong MC et al. Effects of treatments for symptoms of painful diabetic neuropathy: systematic review. BMJ 2007;335-87.¹²	
Revisión sistemática. Para obtener los ensayos se recurrió a distintas bases de datos (Medline, Embase, EMB reviews-AP Journal club, Cochrane central register of controlled trials) y se seleccionaron ensayos aleatorizados doble ciego hasta octubre de 2006.	
Objetivo: evaluar la eficacia de los fármacos destinados a tratar el dolor neuropático en la diabetes.	
Criterios de inclusión/exclusión: se incluyeron un total de 25 ensayos clínicos aleatorizados. Todos comparan el fármaco activo frente a placebo. Los criterios diagnósticos y de inclusión fueron los mismos que los expuestos en los estudios anteriormente citados, así como, los criterios de exclusión.	
Variable principal: Reducción del dolor en un 50% y abandono por RAM. Los autores expresan el efecto en OR.	
Variable principal	Eficacia en la reducción del dolor en un 50%. OR (95% IC)
ANTIÉPILÉPTICOS TRADICIONALES	5,3 (1,8 a 16,0)
NUEVOS ANTIÉPILÉPTICOS	3,2 (2,3 a 4,7)
ANTIDEPRESIVOS TRICÍCLICOS	22,2 (5,8 a 84,7)
DULOXETINA 60 mg/día	2,5 (1,7 a 3,8)
DULOXETINA 120 mg/día	2,1 (1,0 a 4,3)
OR: Odds Ratio; IC= Intervalo de Confianza.	

En esta revisión se concluye que los antidepresivos tricíclicos y los antiepilépticos tradicionales son más eficaces en el tratamiento del dolor asociado a la neuropatía diabética que los antiepilépticos de nueva generación y los inhibidores de la recaptación de serotonina/noradrenalina.

Los autores, basándose en los resultados, proponen un algoritmo para el tratamiento del dolor de la neuropatía periférica diabética. En este algoritmo se posiciona a pregabalina como tercera línea de tratamiento:



Quilici S, Chancellor J, Löthgren M, Simon D, Said G, Trong KL et al. Meta-analysis of duloxetine vs. pregabalin and gabapentin in the treatment of diabetic peripheral neuropathic pain. BMC Neurol 2009, 9:6.¹³

Nº de pacientes: 2.709 pacientes con neuropatía diabética.

Diseño: 11 ensayos clínicos en fase III, aleatorizados, doble ciego controlados con placebo de entre 5 a 13 semanas de duración. 3 ensayos con duloxetina, 6 con pregabalina y 2 con gabapentina

Tratamiento grupo activo: grupo con duloxetina (n=679), gabapentina (n=114) y pregabalina (n=988).

Tratamiento grupo control: placebo 339,111 y 478.

Criterios inclusión/exclusión: sólo se incluyeron las ramas de los ensayos que utilizaban las dosis formalmente aprobadas en dolor neuropático. Se excluyeron las dosis de duloxetina de 20 mg/día y de pregabalina 25 mg/8 h.

Limitaciones del estudio: dentro de las características de la población se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto al género y la comorbilidad de la diabetes tipo 2. Aunque no existieron diferencias en cuanto a la edad o a la media de intensidad de dolor al inicio del estudio.

	Duloxetina/PLB (N = 1018)	Pregabalina/PLB (N = 1466)	Gabapentina/PLB (N = 225)
Variable principales			
Reducción media de dolor	-1,13 (-1,36 a -0,89) p<0,001	-0,90 (-1,23 a -0,57) p<0,001	-1,44 (-2,21 a -0,66) p<0,001
% pacientes que responden (reducción de al menos un 50% en la puntuación escala)	0,86 (0,63 a 1,09) NNT= 5 (3 a 7)	0,84 (0,52 a 1,16) NNT=5 (4 a 8)	
Comparación indirecta		DLX/GBP	
Reducción media de dolor	-0,25 (-0,66 a 0,16) NS	0,27 (-0,47 a 1,02) NS	

Los tres fármacos fueron superiores a placebo en las variables de eficacia. Al comparar DLX con PGB, sólo dos variables alcanzaron diferencias estadísticamente significativas; la impresión global de mejora en el paciente (PGI-I) que favoreció a PBG y la incidencia de mareo que favoreció a DLX. Al comparar DLX con GBP, no se produjeron diferencias significativas en ninguna variable.

PLB: placebo, DLX: duloxetina, PGB: pregabalina y GBP: gabapentina.

Freeman R, Durso-Decruz E, Emir B. Efficacy, safety and tolerability of pregabalin treatment for painful diabetic peripheral neuropathy: findings from seven randomised, controlled trials across a range of doses. Diabetes Care 2008, 31: 1448-1454.¹⁴

Nº de pacientes: 1.510 pacientes con neuropatía diabética.

Diseño: 7 ensayos clínicos en fase III, aleatorizados, doble ciego controlados con placebo de entre 5 a 13 semanas de duración.

Tratamiento grupo activo: pregabalina 150, 300 y 600 mg/día, administrada en dos ó tres tomas diarias.

Tratamiento grupo control: placebo.

Criterios de inclusión: mayores de 18 años con diabetes mellitus tipo I ó II, cuya sintomatología fuese atribuible a la neuropatía diabética, tuviese al menos 1 año de evolución y una puntuación media del dolor de 4 (escala de 0 a 10) durante la semana previa al inicio y una valor de al menos 40 mm en la escala visual del dolor.

Observaciones: se permitió el empleo de inhibidores de la recaptación de serotonina. No se permitió el empleo de benzodiazepinas, capsaicina, ácido α -lipoico, anestésicos locales, opioides, tramadol, memantina, AINES, dextrometorfano, ansiolíticos, antidepresivos (diferentes de los ISRS) relajantes musculares y antiepilépticos empleados en el dolor neuropático.

Criterios de exclusión: la falta de respuesta a gabapentina a dosis de 1200 mg/día o superiores fue un criterio de exclusión en 3 de los estudios, condiciones que dificultan evaluación del dolor (alteraciones psiquiátricas, neurológicas), embarazo, lactancia,

Pérdidas: 108 en grupo placebo (19,5%) y 182 en los grupos de tratamiento (19,1%).

Tipo de análisis: Análisis por intención de tratar.

	Placebo (N = 550)	Pregabalina 150 mg (N = 175)	Pregabalina 300 mg (N = 265)	Pregabalina 600 mg (N = 507)	Diferencias placebo/pregabalina

VARIABLES PRINCIPALES					
Reducción media del dolor	-1,49	-2,05	-2,36	-2,75	P150/PI: -0,56 (p=0,007) P300/PI: -0,87 (p<0,0001) P600/PI: -1,26 (p<0,0001)
VARIABLES SECUNDARIAS					
% pacientes que responden (reducción de al menos un 50% en la puntuación escala)	22%	27%	39%	47%	PI/Prega 600: 25% (p<0,0001) PI/Prega 300: 17% (p<0,0001)
Se obtuvo una respuesta estadísticamente superior de pregabalina 600 mg y 300 mg frente a placebo, sin embargo la dosis de 150 mg no mostró diferencias estadísticamente significativas en el % de pacientes que responden.					

4.4 Evaluación de fuentes secundarias

Attal N. et al. EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain. *European Journal of Neurology* 2006; 13:1153-69.¹⁵

Objetivo: (1) Evaluar todos los ensayos clínicos aleatorizados realizados para tratar diferentes condiciones de dolor neuropático; (2) Evaluar los efectos de los fármacos en los síntomas dolorosos, calidad de vida, la calidad del sueño, y los efectos adversos; (3) Proponer recomendaciones basadas en los resultados de estos ensayos para ayudar a los clínicos a la hora de elegir un tratamiento.

Método: Se realizó una búsqueda en la Cochrane Database y en Medline considerando sólo los ensayos clínicos controlados de clase I y II.

Variable principal: NNT para obtener una respuesta de alivio del dolor en un 50%. Debido a la falta de uniformidad encontrada para evaluar los efectos adversos no se ha calculado el NNH; sin embargo, los autores han tenido en cuenta los efectos adversos observados en los ensayos para las recomendaciones.

Variable principal	ALIVIO DEL DOLOR EN NEUROPATÍA DIABÉTICA EN UN 50%. NNT (95% CI)	ALIVIO DEL DOLOR EN NEURALGIA POST HERPÉTICA EN UN 50%. NNT (95% CI)
ANTIDEPRESIVOS		
Antidepresivos tricíclicos	2,1 (1,8 a 2,6)	2,6 (2,1 a 3,5)
Venlafaxina	4,6 (2,9 a 10,6)	
Duloxetina	5,2 (3,7 a 8,5)	
ANTIPILEPTICOS		
Oxcarbazepina	5,9 (3,2 a 42,2)	
Lamotrigina	4,0 (2,1 a 42,0)	
Topiramato	7,4 (4,3 a 28,5)	
Gabapentina/ Pregabalina	3,9 (3,2 a 5,1)	4,4 (3,3 a 6,1)/ 4,9 (3,7 a 7,6)
ANALGESICOS OPIACEOS		
Tramadol	3,4 (2,3 a 6,4)	4,8 (2,6 a 26,9)
Oxicodona	2,6 (1,9 a 4,1)	
NNT= Número Necesario a Tratar; IC= Intervalo de Confianza;		

Hay que tratar a 2 pacientes con antidepresivos tricíclicos para que uno reduzca en un 50% su puntuación en una escala numérica del dolor, mientras que con pregabalina, hay que tratar al doble de pacientes para obtener el mismo resultado. Basándose en estos resultados, la "European Federation of Neurological Societies" (EFNS) recomienda los antidepresivos tricíclicos o gabapentina/pregabalina como primera elección. No obstante los autores inciden en que determinados pacientes puedan beneficiarse del mejor perfil de seguridad que aportan los nuevos antidepresivos, duloxetina y venlafaxina, respecto a los tricíclicos, sobre todo en lo referente a pacientes con factores de riesgo cardiovascular.

Otras valoraciones incluidas las de centros autonómicos de evaluación de medicamentos		
CENTRO O FUENTE	FECHA	VALORACIÓN (En Dolor Neuropático)
Andalucía ¹⁶	Año 2007	No valorable. Información insuficiente para identificar su grado de aportación terapéutica.
Castilla- La Mancha ¹⁷	Año 2005	La ausencia de estudios comparativos con Gabapentina impide una valoración precisa de su innovación
Euskadi ¹⁸	Año 2006	Experiencia clínica insuficiente.
Navarra ¹⁹	Julio 2005	Nula o muy pequeña mejora terapéutica
Madrid ²⁰	Año 2007	Información insuficiente. Por el momento pregabalina no pasa de ser una alternativa cuando no puedan ser utilizados los fármacos habitualmente recomendados.
Hospital Son Llätzer ²¹	Junio 2006	Con la información disponible no es posible posicionar el fármaco en esta indicación
Hospital Universitario Virgen del Rocío ²²	Julio 2007	No incluirla en la guía del hospital. Proponer la utilización de amitriptilina.
The Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment ²³	Marzo 2005	No hay evidencias que demuestren que pregabalina aporte ventajas sobre los tratamientos habitualmente empleados.
National Health System ²⁴	Septiembre 2007	Primera línea: amitriptilina y carbamazepina Segunda línea: gabapentina Tercera línea: pregabalina

Guías de Práctica clínica

Internacional Diabetes Federation, Global Guideline 2005 for Type 2 Diabetes²⁵: recomiendan mejorar el control glucémico y la administración de antidepresivos tricíclicos si no es suficiente con el empleo de analgésicos.

Evaluaciones previas por organismos independientes

United Kingdom Medicines Information²⁴: la pregabalina no puede considerarse una alternativa para el tratamiento del dolor neuropático. Puede ser útil como adyuvante en pacientes que en los que el dolor no cede con los tratamientos de primera línea.

National Health Service: No hay evidencias que demuestren que pregabalina es más efectiva o tenga menos reacciones adversas que las terapias habitualmente empleadas en el tratamiento del dolor neuropático. No hay evidencias de que los pacientes que no responden a gabapentina respondan a pregabalina.

5.- EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD

5.1 Descripción de los efectos adversos más significativos (por su frecuencia o gravedad)

En los estudios realizados hasta la comercialización, los efectos adversos más frecuentes son los mareos y la somnolencia. A modo ilustrativo se exponen las reacciones adversas más importantes detectadas en el estudio de Lesser et al.⁵ con dosis de 300 y 600 mg de pregabalina al día.

5.2 Seguridad. Ensayos Clínicos comparativos

Lesser H, Sharma U, LaMoreaux L, Poole RM. Pregabalin relieves symptoms of painful diabetic neuropathy: a randomized controlled trial. *Neurology* 2004, 63: 2104-2110.⁵

Variable de seguridad evaluada en el estudio	Pregabalina 600 mg (n=82)	Placebo (n=97)	RAR (IC 95%)	NNH o NND (IC 95%)*
- Mareos	39%	5%	33,9% (22,5% a 45,3%)	3 (3 a 5)
- Somnolencia	26,8%	4,1%	22,7% (12,3% a 33,1%)	5 (4 a 9)
- Edema periférico	13,4%	2,1%	11,4% (3,5% a 19,3%)	9 (6 a 19)
- Alteraciones visuales	8,5%	1%	7,5% (1,1% a 13,9%)	14 (8 a 91)
Variable de seguridad evaluada en el estudio	Pregabalina 300 mg (n=81)	Placebo (n=97)	RAR (IC 95%)	NNH o NND (IC 95%)*
- Mareos	27,2%	5%	21,7% (11,1% a 32,2%)	5 (4 a 10)
- Somnolencia	23,5%	4,1%	19% (9,1% a 29,0%)	6 (4 a 11)
- Edema periférico	7,4%	2,1%	5,3 % (-1,1% a 1,6%)	NS

Los datos de seguridad descritos en el informe EPAR² corresponden a 5.232 pacientes aleatorizados al grupo pregabalina en ensayos doble ciego controlados con placebo y con una exposición de al menos 5 semanas a tratamiento. La tasa de abandono debido a reacciones adversas fue del 13% en el grupo pregabalina (hasta un 31,5% en el estudio de Dworkin) y 7% en el grupo placebo. A continuación se describen las reacciones adversas más frecuentes descritas en el informe.

Trastornos del metabolismo y la nutrición	Frecuentes: Aumento del apetito
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes: euforia, confusión, disminución de la libido, irritabilidad
Trastornos del Sistema nervioso	Muy frecuentes: mareos, somnolencia Frecuentes: ataxia, alteraciones de la concentración, coordinación anormal, deterioro de la memoria, temblor, disartria, parestesia.
Trastornos oculares	Frecuentes: Visión borrosa, diplopía.
Trastornos del oído	Frecuentes: vértigo
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes: sequedad de boca, estreñimiento, vómitos, flatulencia
Trastornos del aparato reproductor	Frecuentes: Disfunción eréctil
Trastornos generales	Frecuentes: fatiga, edema periférico, sensación de embriaguez, edema, marcha anormal.
Exploraciones complementarias:	Frecuentes: aumento de peso.

Persistencia de los efectos adversos más frecuentes. Los mareos y la somnolencia persistían en el 31 y 45% de los pacientes al finalizar los estudios. En el caso del edema periférico, más frecuente en ancianos, se observó en aproximadamente el 11% de los pacientes tras 1-3 meses de tratamiento y persistió en el 54% de los pacientes. La ganancia de peso es dosis dependiente y aparece aproximadamente a las dos semanas de iniciar el tratamiento, siendo persistente en el tiempo.

La **administración fraccionada en dos tomas** parece mejor tolerada que la de tres tomas, con una menor incidencia de mareos y somnolencia. Estos datos proceden de un análisis conjunto de ensayos clínicos realizados tanto en dolor neuropático como en epilepsia, en los que la medicación concomitante administrada difiere y puede actuar como factor de confusión.

Ya que en algunos pacientes se ha observado **síndrome de abstinencia o fenómenos de rebote**, tras la interrupción del tratamiento, esta se debe realizar de forma escalonada en una semana.

5.3 Precauciones de empleo en casos especiales

Uso en Insuficiencia renal¹

El aclaramiento plasmático de pregabalina es directamente proporcional al aclaramiento de creatinina, la reducción de dosis en pacientes con la función renal alterada se realizará en función del aclaramiento de creatinina como se indica en la siguiente tabla.

<i>Cl_{Cr} (ml/min)</i>	<i>Dosis diaria total de pregabalina*</i>		<i>Posología</i>
	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	UVD o DVD
<15	25	75	UVD
<i>Dosis complementarias tras la hemodiálisis (mg)</i>			
	25	100	Dosis única ⁺

TVD: tres veces al día

DVD: dos veces al día

UVD: una vez al día

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

⁺La dosis complementaria es una única dosis adicional.

Uso en pacientes con alteración hepática

No requiere ajuste de la dosis en pacientes con la función hepática alterada.

Uso en niños y adolescentes

Pregabalina no está recomendado para uso en niños menores de 12 años y adolescentes (de 12 a 17 años de edad) debido a la escasez de datos sobre seguridad y eficacia.

Uso en ancianos (mayores de 65 años de edad)

Los pacientes ancianos pueden precisar una reducción de la dosis de pregabalina debido a la disminución de la función renal.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Advertencias y precauciones especiales de empleo

Ciertos pacientes que ganen peso durante el tratamiento con pregabalina pueden precisar un ajuste de la medicación hipoglucemiante.

Si aparecen síntomas de angioedema, como son tumefacción facial, perioral o de las vías respiratorias superiores, se debe suspender el tratamiento.

El tratamiento con pregabalina se ha asociado a mareos y somnolencia, lo cual podría incrementar los casos de lesiones accidentales (caídas) en la población anciana. Además se han notificado casos de pérdida de conocimiento, confusión y deterioro mental. Así pues se debe aconsejar precaución hasta familiarizarse con los potenciales efectos de este medicamento.

Durante el periodo de post-comercialización también se han notificado reacciones adversas visuales, como visión borrosa o cambios en la agudeza visual. La suspensión de tratamiento con pregabalina puede dar lugar a la resolución o a la mejora de estos síntomas visuales.

Se han notificado casos de insuficiencia renal que revirtieron con la interrupción del tratamiento con pregabalina.

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.

En algunos pacientes se han observado síntomas de retirada tras la interrupción del tratamiento tanto a corto como a largo plazo, con la siguiente sintomatología: insomnio, dolor de cabeza, náuseas, diarrea, síndrome gripal, nerviosismo, depresión, dolor, sudoración y mareos. No hay datos sobre la incidencia y gravedad de estos síntomas en relación a la duración del tratamiento y a la dosis de pregabalina.

Se han notificado casos de insuficiencia cardíaca congestiva en pacientes ancianos con función cardiovascular comprometida y tratados con pregabalina en la indicación de tratamiento del dolor neuropático. Pregabalina debe utilizarse con precaución en este tipo de pacientes.

En el tratamiento del dolor neuropático central debido a lesión medular se incrementó la incidencia de efectos adversos en general y a nivel de SNC, especialmente la somnolencia. Esto puede atribuirse a un efecto aditivo debido a la medicación concomitante (antiespasmódicos).

Interacciones

No se observaron interacciones farmacocinéticas clínicamente relevantes entre pregabalina y fenitoina, carbamazepina, ácido valproico, lamotrigina, lorazepam, oxicodona o etanol.

Los antidiabéticos orales, diuréticos, insulina, fenobarbital, tiagabina y topiramato, no presentan un efecto clínicamente importante sobre el aclaramiento de pregabalina. La administración de este medicamento junto con anticonceptivos orales como noretisterona y/o etinilestradiol, no influye en la farmacocinética en el estado de equilibrio de ninguna de estas sustancias.

Pregabalina puede potenciar los efectos de etanol y lorazepam, pero en ensayos clínicos controlados no se produjeron efectos clínicamente relevantes sobre la respiración. Pregabalina parece tener un efecto aditivo en la alteración de la función cognitiva y motora causada por oxicodona.

Embarazo y lactancia

No existen datos suficientes sobre la utilización de pregabalina en mujeres embarazadas. Si ha demostrado ser teratógena en animales. Por lo tanto no debería utilizarse durante el embarazo a menos que el beneficio para la madre supere el riesgo potencial para el feto.

Se desconoce si pregabalina se excreta en la leche materna humana; sin embargo está presente en la leche de las ratas. Por lo tanto, no se recomienda la lactancia materna durante el tratamiento con pregabalina.

6.- ÁREA ECONÓMICA

6.1 Coste tratamiento / DDD y coste del tratamiento completo.

Comparación con la terapia de referencia o alternativa a dosis usuales.

Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otra/s alternativa/s			
	Pregabalina	Gabapentina	Amitriptilina
Precio unitario (PVP+IVA)	1,80 €	0,68 €	0,10 €
Posología	300 mg/12h	600 mg/8h	75 mg/24h
Coste día	3,60 €	2,04 €	0,10 €
Coste tratamiento /año	1.314 €	745 €	37 €
Coste incremental (diferencial) en 1 año respecto a la terapia de referencia			
1277 € (vs amitrip)			
569 € (vs gabap)			
Las dosis comparadas de pregabalina y amitriptilina son las empleadas en el estudio comparativo no publicado. Se escoge la dosis máxima eficaz de gabapentina para el tratamiento del dolor neuropático (no existen estudios comparativos).			

6.2 Impacto económico sobre la prescripción de Atención Primaria

En nuestra comunidad, durante el año 2008, amitriptilina, gabapentina y pregabalina han supuesto un gasto de 3.772.923 €. De los cuales el gasto de pregabalina fue de 2.603.801, es decir, aproximadamente un 70%.

Si la mitad de DDD de pregabalina fueran de gabapentina o de amitriptilina se hubiera evitado un gasto de 617.555 € y 1.244.250 € respectivamente, en el periodo de un año.

7.- ÁREA DE CONCLUSIONES

7.1 Resumen de los aspectos más significativos y propuesta. Lugar en terapéutica.

La pregabalina es un nuevo fármaco aprobado en el tratamiento del dolor neuropático. Para esta indicación sólo se han publicado estudios comparativos frente a placebo. En el único estudio realizado en el que, además de placebo, se incluyó amitriptilina como control, la pregabalina no obtuvo diferencias frente a placebo, mientras que amitriptilina se mostró superior a placebo. En cuanto a la seguridad los NND para reacciones adversas como la somnolencia o el mareo en algunos estudios son inferiores a los NNT para reducir el dolor en un 50%.

Resumen de beneficio riesgo y coste efectividad:

- La ausencia de estudios comparativos con gabapentina u otros tratamientos de primera línea en el dolor neuropático impide posicionar el fármaco en esta indicación.
- Los resultados obtenidos en estudios comparativos con placebo presentan una serie de deficiencias metodológicas en cuanto a descripción de tratamientos concomitantes que cuestionan la magnitud de los resultados obtenidos (tanto en eficacia como en seguridad).
- Los pacientes que no responden a gabapentina se excluyeron de la mayoría de los estudios, lo que podría favorecer la respuesta a pregabalina.
- El coste del tratamiento es superior con la pregabalina sin que haya demostrado mayor eficacia y seguridad que amitriptilina o gabapentina.
- La comercialización de la pregabalina coincide con el vencimiento de la patente de gabapentina, por lo que puede considerarse más una estrategia comercial que la necesidad de cubrir un vacío terapéutico.

Con los estudios disponibles actualmente podemos concluir que la pregabalina no supone ningún avance terapéutico en el tratamiento del dolor neuropático asociado a neuropatía diabética y a neuralgia postherpética y, que no se puede valorar en otras neuropatías.

La propuesta de los autores del informe es que sea clasificado como: no supone ningún avance terapéutico

8.- BIBLIOGRAFÍA.

1. European Medicines Agency [Sede web]. London: Lyrica® Ficha técnica del medicamento;2008 [acceso Abril 2009]. Disponible en: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/lyrica/H-546-PI-es.pdf>
2. Informe FDA Lyrica® (Pregabalina). Consultado el 27 de Abril de 2009. En: http://www.fda.gov/cder/foi/nda/2004/021446_Lyrica%20Capsules_approv.PDF
3. Pfizer Protocol No. 1008-040: A placebo controlled trial of pregabalin and amitriptyline for treatment of painful diabetic peripheral neuropathy. [article on line], 2007.
4. Rosenstock J, Tuchman M, La Moreaux L, Sharma U. Pregabalin for the treatment of painful diabetic peripheral neuropathy: a double-blind, placebo-controlled trial. Pain 2004, 110: 628-638.
5. Lesser H, Sharma U, LaMoreaux L, Poole RM. Pregabalin relieves symptoms of painful diabetic neuropathy: a randomized controlled trial. Neurology 2004, 63: 2104-2110.
6. Ritcher RW, Portenoy R, Sharma U, Lamoreaux L, Boockbrader H, Fnapp LE. Relief of painful diabetic peripheral neuropathy with pregabalin: a randomized, placebo-controlled trial. J Pain 2005, 6:253-260.
7. Tölle T, Freyhagen R, Versavel M, Trostmann U, Young JP Jr. Pregabalin for relief of neuropathic pain associated with diabetic neuropathy: a randomized, double-blind study. Eur J Pain 2008, 12: 203-13.
8. Arezzo JC, Rosenstock J, LaMoreaux L, Pauer L. Efficacy and safety of pregabalin 600 mg/d for treating painful diabetic peripheral neuropathy: a double-blind placebo controlled trial. BMC Neurol 2008, 8:33.
9. Dworkin RH, Corbin AE, Young Jr JP, Sharma U, La Moreaux M, Bockbrader, et al. Pregabalin for the treatment of post-herpetic neuralgia: a randomised, placebo-controlled trial. Neurology 2003; 60:1274-83.
10. Sabatowski R, Gálvez R, Cherry DA, Jacquot F, Vincent E, Maisonobe P et al. Pregabalin reduces pain and improves sleep and mood disturbances in patients with post-herpetic neuralgia: results of a randomised, placebo controlled clinical trial. Pain 2004; 109: 26-35.
11. Freyhagen R, Strojek K, Griesing T, Whalen E, Balkenohl M. Efficacy of pregabalin in neuropathic pain evaluated in a 12-week, randomised, double-blind, multicentre, placebo-controlled trial of flexible and fixed dose regimens. Pain 2005, 115: 254-263.
12. Wong MC, Cheng J, Wong T. Effects of treatments for symptoms of painful diabetic neuropathy: systematic review. BMJ 2007;335:87.
13. Quilici S, Chancellor J, Löthgren M, Simon D, Said G, Trong KL et al. Meta-analysis of duloxetine vs. pregabalin and gabapentin in the treatment of diabetic peripheral neuropathic pain. BMC Neurol 2009, 9:6.
14. Freeman R, Durso-Decruz E, Emir B. Efficacy, safety and tolerability of pregabalin treatment for painful diabetic peripheral neuropathy: findings from seven randomised, controlled trials across a range of doses. Diabetes Care 2008, 31: 1448-1454.
15. Attal N. et al. EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain. European Journal of Neurology 2006; 13:1153-69.
16. Pregabalina. Ficha de novedad terapéutica. Número 2 del año 2007. Escuela Andaluza de Salud Pública.

17. Pregabalina. Hoja de Evaluación de Medicamentos de Castilla-La Mancha. Vol. VI, nº 7. Año 2005. Servicio de Salud de Castilla-La Mancha.
18. Pregabalina. Informe de evaluación. Comité de evaluación de nuevos medicamentos de Euskadi. Servicio Vasco de Salud.
19. Pregabalina (Lyrica®) Un antiepiléptico estrechamente relacionado con la gabapentina. Servicio Navarro de Salud. Julio 2005.
20. Pregabalina. Notas Farmacoterapéuticas. Servicio Madrileño de Salud. Vol. 14 Núm. 1. Año 2007.
21. Pregabalina en neuropatía periférica. Informe para la Comisión de Farmacia y Terapéutica Hospital de Son Llátzer. Junio 2006.
22. Pregabalina en dolor neuropático. Informe para la comisión de Farmacia y Terapéutica. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Julio 2007
23. Pregabalin for Peripheral Neuropathic Pain. The Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment (CCOHTA). Marzo 2005. Disponible en www.ccohta.ca
24. Pregabalin for neuropathic pain. United Kingdom Medicines Information, New Medicines profile, Disponible en: http://www.nyrdtc.nhs.uk/docs/dud/DU_56_neuro_pain_a.pdf
25. International Diabetes Federation Global Guideline 2005 for Type 2 Diabetes. Disponible en: <http://www.idf.org/webdata/docs/IDF%20GGT2D.pdf>