

NUEVAS OPORTUNIDADES



## PAUTAS PARA UNA FISCALIDAD 2021 MÁS LLEVADERA

2021 se plantea como un año lleno de incertidumbres para las empresas. Conocer las claves para rebajar la factura fiscal, así como aplicar con rigor las novedades jurídicas, fiscales y laborales del ejercicio ayudarán al titular a sacar el máximo partido de su botica

POR ALICIA SERRANO

LA CAMPAÑA DE LA RENTA 2020 EMPIEZA en abril, pero el titular ya debería poner sus ojos en el ejercicio 2021 y hacer números sobre cuánto tendrá que pagar a Hacienda y si tiene la posibilidad de reducir su factura fiscal, aprovechando beneficios y exenciones fiscales.

Para optimizar correctamente el resultado de la declaración de la renta, desde TSL Consultores recomiendan llevar un adecuado control del stock para que no haya existencias estancadas en la farmacia, pero sobre todo llevar a cabo un control preciso en la recep-

ción de las facturas. "Cada gasto cuenta y hay que ajustar el beneficio lo máximo posible para no llegar a los tipos más altos. A menudo se olvidan facturas de pequeño importe, pero todo suma", explica a CF Nicolás Toro, su responsable.

Desde Asefarma indican que otra opción para mejorar la factura fiscal es que el titular amortice adecuadamente el fondo de comercio y el resto del inmovilizado. "No siempre amortizar al máximo es la forma más eficiente para cumplimentar la declaración", recuerda Alejandro Briales, director general y responsable del Departamento Fiscal de Asefarma. También recomienda analizar la existencia de bases negativas de ejercicios anteriores para compensarlas y no perderlas, así como tener en cuenta

la posibilidad de hacer la declaración conjunta con el cónyuge.

**FACTURAS OLVIDADAS.** Mirar con lupa todas aquellas facturas de gastos que se hayan podido olvidar a lo largo del año es una de las opciones para rebajar la factura fiscal que propone Orbaneja Abogados.

"No debemos olvidar los gastos de personal, como el salario de los trabajadores y los pagos a la Seguridad Social (incluida la cuota de autónomos del propio titular); suministros, reparación y conservación de la botica; servicios de profesionales independientes (asesoría, registros); los seguros e impuestos vinculados al local; los gastos de colegiación obligatoria, y los pagos de primas de seguro médico del titular,

cónyuge e hijos menores de 25 años hasta 500 euros por asegurado (1.500 euros en el caso de discapacitados)", señala Blanca de Eugenio, responsable de Orbaneja.

En Asefarma, además, recuerdan que si el titular ha recibido ingresos por arrendamientos de espacios publicitarios o estudios debe declararlos como otra actividad o declarar si se le han concedido una subvención y se la han abonado.

Briales también explica que la reinversión del beneficio en la farmacia en elementos nuevos del inmovilizado material o inversiones inmobiliarias afectos a la actividad económica "será objeto de deducción de un 5% en la cuota íntegra correspondiente al periodo impositivo en que se efectúe la inversión (la deducción será del 2,5% cuando el contribuyente haya practicado la reducción por inicio del ejercicio de una actividad económica)". En este punto, añade que la inversión debe realizarse en el plazo comprendido entre el inicio del periodo impositivo en que se obtienen los rendimientos objeto de inversión y el periodo siguiente.

Además de los gastos corrientes, en cuanto a inversiones hay que tener en cuenta otras opciones: "La reducción del 20% del rendimiento neto el primer año en que este sea positivo y el siguiente, así como deducción por creación de empleo para trabajadores con discapacidad y por apoyo a emprendedores", dice De Eugenio.

Por otro lado las farmacias que tributan en la modalidad de estimación directa simplificada "pueden deducirse, como gastos de difícil justificación, el 5% del rendimiento neto hasta 2.000 euros anuales", añade la responsable de Orbaneja.

Desde TSL Consultores indican que las inversiones en botica van a formar parte del inmovilizado de la misma, amortizándose como gasto tan solo una parte cada año (por ejemplo un 10% para el mobiliario o el 25% para equipos informáticos). "Estos porcentajes se pueden aplicar aceleradamente (al doble de sus coeficientes) cuando se trata de empresas de reducida dimensión, como son la mayoría de las boticas, con una facturación menor a 10 millones de euros", asegura Toro. De hecho, explica que una

## CÓMO SACAR EL MÁXIMO PARTIDO A LA BOTICA

1.

Un stock actualizado y fidedigno para ser conscientes de las existencias y la rotación de los productos en la farmacia.

2.

Recopilación de facturas de compras y gastos con especial atención a los bienes de inversión y a los proveedores con el desglose de IVA correspondiente.

3.

Ver si la cifra de negocio está por encima o por debajo de 600.000 euros a efectos de tener que cambiar de régimen de tributación dentro de la estimación directa (normal o simplificada).

4.

Revisión de las condiciones de compra con los almacenes de cara al nuevo año para ver si se pueden mejorar.

5.

Conocer la competencia cercana y el perfil de clientes de nuestra zona.

6.

Planificar los impuestos que haya que pagar.

7.

Llevar un adecuado nivel de personal. A menudo no se contrata más para evitar gastos, pero supone una reducción de impuestos y del trabajo personal del titular de la farmacia.

8.

Estudio de posibles inversiones.

Fuente: Orbaneja Abogados y TSL Consultores.

## NUEVAS OPORTUNIDADES

opción para aplicar el gasto de una inversión “arbitrariamente” es mediante la creación y mantenimiento de empleo, “que permite aplicar libertad de amortización a las inversiones realizadas”.

**NOVEDADES PARA 2021.** El ejercicio 2021 destaca por varias novedades legislativas tributarias que

afectan a la oficina de farmacia y que están recogidas en la Ley de Presupuestos Generales del Estado. “Una de ellas es la subida de tipos de gravamen, tanto en base imponible general como del ahorro. También se reduce de 8.000 a 2.000 euros el importe de aportaciones máximas del participe a planes

individuales o de empleo”, explica Blanca de Eugenio.

El comprador de una botica, además, tendrá que abonar el Impuesto sobre Actos Jurídicos Documentados sobre el valor de la licencia que adquiera. “Así lo determinó el Tribunal Supremo según sentencia del 26 de noviembre de 2020, pudiendo incluso las admi-

nistraciones solicitar el abono del mismo de los ejercicios no prescritos”, señala Briales.

También es una novedad -añade el director general de Asefarma- que se produzca el incremento de 3 puntos en la tarifa del ahorro para ganancias superiores a 200.000 euros, pasando el marginal de 23 a 26%. “Hay que tener en cuenta

esta escala porque es donde tributaría la venta de la botica”, dice.

Respecto a las novedades jurídicas, destaca la entrada en vigor, con fecha 1 de enero, de la Orden de Precios de Referencia de 2020, publicada en el BOE el 28 de noviembre, “que rebajó los precios de más de 1.300 presentaciones de medicamentos de farmacia comu-

nitaria y que tendrá un notable impacto en la factura de la Seguridad Social”, explica Adela Bueno, del Departamento de Jurídico de Asefarma.

**RELACIÓN CON LA COVID.**

Las novedades jurídicas de este ejercicio están intrínsecamente relacionadas con la pandemia, según Orbaneja Abogados: “La venta de test covid de autodiagnóstico, la realización de test de antígenos en la propia oficina de farmacia, la venta en un futuro de la vacuna... Y en Madrid se puede retomar la nueva Ley de Ordenación Farmacéutica, cuyo proyecto quedó suspendido hace dos años”.

En cuanto al aspecto laboral, destaca que en este ejercicio no habrá subida salarial por convenio al no haber aumentado el PIB. “Desde 2017, por la prórroga de efectos del XXIV Convenio para oficinas de farmacia, el artículo 3.4 establece que aumentará el salario un 2% en el caso de que el PIB del año anterior hubiera aumentado más del 1%”, asegura Toro.

Así, Eva M<sup>a</sup> Illera, responsable del Departamento Laboral de Asefarma, recuerda que en los próximos meses no se prevé una publicación de un nuevo convenio de oficina de farmacia, “de manera que, para evitar una pérdida de poder adquisitivo para los empleados y tener que pagar posteriormente cantidades elevadas en conceptos de atrasos, aconsejamos al titular incluir un plus a cuenta del convenio a lo largo del primer trimestre”. En su opinión, en 2021 hay que insistir en el cumplimiento de obligaciones, como el registro de horario y la prevención de riesgos laborales.

En materia de jubilación, 2021 trae cambios para aquellos trabajadores que quieran jubilarse. De acuerdo con la reforma introducida por la Ley 27/ 2011, continúa el retraso progresivo de la edad legal de jubilación y el aumento de los años computables para el cálculo de la pensión.

“No solo se retrasa la edad de jubilación, sino que cambia la forma de calcular la base reguladora de la pensión, ya que en 2021 se tendrán en cuenta las cotizaciones de los últimos 24 años en lugar de los 23 en 2020”, concluye la responsable de Orbaneja.

pérdida de conciencia, hiperactividad psicomotora, discinesia, mareo postural, temblor de intención, nistagmo, trastorno cognitivo, deterioro mental, trastorno del habla, hiporreflexia, hiperestesia, sensación de ardor, ageusia, malestar general. **Raras:** Convulsiones, parosmia, hipocinesia, fotofobia. **Trastornos oculares:** *Frecuentes:* Visión borrosa, diplopia. *Poco frecuentes:* Pérdida de la visión periférica, alteración de la visión, hinchazón ocular, defecto del campo visual, agudeza visual disminuida, dolor ocular, astenopia, fotopsia, ojo seco, aumento del lagrimeo, irritación ocular. **Raras:** Pérdida de la visión, queratitis, oscilopsia, alteración visual de la percepción de profundidad, midriasis, estrabismo, brillo visual. **Trastornos del oído y del laberinto:** *Frecuentes:* Vértigo. *Poco frecuentes:* Hiperacusia. **Trastornos cardíacos:** *Poco frecuentes:* Taquicardia, bloqueo auriculoventricular de primer grado, bradicardia sinusal, insuficiencia cardíaca congestiva. **Raras:** Prolongación del intervalo QT, taquicardia sinusal, arritmia sinusal. **Trastornos vasculares:** *Poco frecuentes:* Hipotensión, hipertensión, sofocos, rubefacción, frialdad periférica. **Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:** *Poco frecuentes:* Disnea, epistaxis, tos, congestión nasal, rinitis, ronquidos, sequedad nasal. **Raras:** Edema pulmonar, sensación de opresión en la garganta. *Frecuencia no conocida:* Depresión respiratoria. **Trastornos gastrointestinales:** *Frecuentes:* Vómitos, náuseas, estreñimiento, diarrea, flatulencia, distensión abdominal, boca seca. *Poco frecuentes:* Enfermedad por reflujo gastroesofágico, hipersecreción salival, hipostesia oral. **Raras:** Ascitis, pancreatitis, lengua hinchada, disfagia. **Trastornos hepatobiliares:** *Poco frecuentes:* Hinchazón articular, mialgia, sacudidas musculares, dolor de cuello, rigidez muscular. **Raras:** Rabdomiolisis. **Trastornos renales y urinarios:** *Poco frecuentes:* Incontinencia urinaria, disuria. **Raras:** Insuficiencia renal, oliguria, retención urinaria. **Trastornos del aparato reproductor y de la mama:** *Frecuentes:* Disfunción eréctil. *Poco frecuentes:* Disfunción sexual, eyaculación retardada, dismenorrea, dolor de mama. **Raras:** Amenorrea, secreción mamaria, aumento de tamaño de la mama, ginecomastia. **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:** *Frecuentes:* Edema periférico, edema, marcha anormal, caídas, sensación de embriaguez, sensación anormal, fatiga. *Poco frecuentes:* Edema generalizado, edema facial, opresión en el pecho, dolor, pirexia, sed, escalofríos, astenia. **Exploraciones complementarias:** *Frecuentes:* Aumento de peso. *Poco frecuentes:* Creatinofosfoquinasa elevada en sangre, glucosa elevada en sangre, recuento disminuido de plaquetas, creatinina elevada en sangre, potasio disminuido en sangre, peso disminuido de leucocitos. “Alanina aminotransferasa elevada (ALT) y aspartato aminotransferasa elevada (AST). En algunos pacientes se han observado síntomas de retirada tras la interrupción del tratamiento con pregabalina, tanto a corto como a largo plazo. Se han mencionado las siguientes reacciones: insomnio, dolor de cabeza, náuseas, ansiedad, diarrea, síndrome gripal, convulsiones, nerviosismo, depresión, dolor, hiperhidrosis y mareos, sugestivos de dependencia física. Se debe informar al paciente sobre esto al inicio del tratamiento. Con respecto a la interrupción del tratamiento de pregabalina a largo plazo, los datos sugieren que la incidencia y gravedad de los síntomas de retirada pueden estar relacionadas con la dosis. **Población pediátrica.** El perfil de seguridad de pregabalina observado en cuatro estudios pediátricos en pacientes con crisis parciales con o sin generalización secundaria (estudio de eficacia y seguridad de 12 semanas en pacientes de 4 a 16 años de edad, n = 295; estudio de eficacia y seguridad de 14 días en pacientes de 1 mes hasta menos de 4 años de edad, n = 175; estudio de farmacocinética y tolerabilidad, n = 65; y estudio de seguimiento de la seguridad, sin enmascaramiento, de 1 año de duración, n = 54) fue similar al observado en los estudios en adultos de pacientes con epilepsia. Los acontecimientos adversos más frecuentes observados en el estudio de 12 semanas con el tratamiento de pregabalina fueron somnolencia, pirexia, infección de las vías respiratorias superiores, aumento del apetito, aumento de peso y nasofaringitis. Los acontecimientos adversos más frecuentes observados en el estudio de 14 días con el tratamiento de pregabalina fueron somnolencia, infección de las vías respiratorias superiores y pirexia (ver secciones 4.2, 5.1 y 5.2). Notificación de sospechas de reacciones adversas Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>. **4.9. Sobre dosis** Durante la experiencia post-comercialización, las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia cuando se produjo una sobredosis por pregabalina, incluyeron somnolencia, estado de confusión, agitación e inquietud. También se han notificado crisis epilépticas. En raras ocasiones, se han notificado casos de coma. El tratamiento de la sobredosis de pregabalina debe incluir medidas generales de soporte y puede incluir hemodiálisis si fuese necesario (ver sección 4.2 Tabla 1). **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS. 5.1. Propiedades farmacodinámicas** Grupo farmacoterapéutico: Antiepilepticos, otros antiepilepticos; código ATC: N03AX16. El principio activo, pregabalina, es un análogo del ácido gamma-aminobutírico [ácido (S)-3- (aminometil)-5-metilhexanoico]. Mecanismo de acción. La pregabalina se une a una subunidad auxiliar (proteína  $\alpha 2\text{-}\delta$ ) de los canales de calcio dependientes del voltaje en el Sistema Nervioso Central. Eficacia clínica y seguridad **Dolor neuropático.** Se ha demostrado la eficacia en ensayos clínicos en neuropatía diabética, neuralgia postherpética y lesión de la médula espinal. No se ha estudiado la eficacia en otros modelos de dolor neuropático. La pregabalina se ha estudiado en 10 ensayos clínicos controlados con una duración de hasta 13 semanas y dos administraciones al día (DVD) y con una duración de hasta 8 semanas y tres administraciones al día (TVD). En términos generales, los perfiles de seguridad y eficacia para los regímenes posológicos de dos y tres veces al día fueron similares. En ensayos clínicos de hasta 12 semanas de duración para dolor neuropático periférico y central, se observó una reducción del dolor a la primera semana de tratamiento y se mantuvo a lo largo del período de tratamiento. En ensayos clínicos controlados para dolor neuropático periférico, el 35% de los pacientes tratados con pregabalina y el 18% de los pacientes con placebo experimentaron una mejoría de un 50% en la escala de dolor. En el caso de los pacientes que no experimentaron somnolencia, dicha mejoría se observó en un 33% de los pacientes tratados con pregabalina y en un 18% de los pacientes con placebo. En el caso de los pacientes que experimentaron somnolencia, los porcentajes de respondedores fueron del 48% para pregabalina y 16% para placebo. En el ensayo clínico controlado para dolor neuropático central, el 22% de los pacientes tratados con pregabalina y el 7% de los pacientes con placebo experimentaron una mejoría del 50% en la escala de dolor. **Epilepsia Tratamiento complementario** La pregabalina se ha estudiado en 3 ensayos clínicos controlados con una duración de hasta 12 semanas tanto con la administración DVD como con TVD. En términos generales, los perfiles de seguridad y eficacia para los regímenes posológicos de dos y tres veces al día fueron similares. Se observó una reducción en la frecuencia de las crisis a la primera semana de tratamiento. Población pediátrica No se ha establecido la eficacia ni la seguridad de pregabalina como tratamiento complementario para la epilepsia en pacientes pediátricos de menos de 12 años y adolescentes. Los acontecimientos adversos observados en un estudio de farmacocinética y tolerabilidad en el que participaron pacientes de entre 3 meses y 16 años de edad (n = 65) con crisis de inicio parcial fueron similares a los observados en los adultos. Los resultados de un estudio de 12 semanas, controlado con placebo, de 295 pacientes pediátricos de 4 a 16 años de edad y otro estudio de 14 días, controlado con placebo, de 175 pacientes pediátricos de 1 mes hasta 4 años de edad, realizados para evaluar la eficacia y seguridad de la pregabalina como tratamiento complementario para el tratamiento de crisis de inicio parcial y un estudio de seguridad, sin enmascaramiento, de 1 año de duración en 54 pacientes pediátricos de entre 3 meses y 16 años de edad con epilepsia indican que los acontecimientos adversos de pirexia e infecciones respiratorias altas se observaron con mayor frecuencia que en los estudios en adultos de pacientes con epilepsia (ver secciones 4.2, 4.8 y 5.2). En el estudio controlado con placebo de 12 semanas, los pacientes pediátricos (de 4 a 16 años de edad) recibieron pregabalina 2,5 mg/kg/día (máximo, 150 mg/día), pregabalina 10 mg/kg/día (máximo, 600 mg/día) o placebo. El porcentaje de sujetos con al menos un 50% de reducción en las crisis de inicio parcial desde la visita basal fue del 40,6% de los pacientes tratados con pregabalina 10 mg/kg/día (p=0,0068 en comparación con placebo), el 29,1% de los pacientes tratados con pregabalina 2,5 mg/kg/día (p=0,2600 en comparación con placebo) y el 22,6% de aquellos que recibieron placebo. En el estudio de 14 días controlado con placebo, los pacientes pediátricos (de 1 mes hasta menos de 4 años de edad) recibieron 7 mg/kg/día de pregabalina, 14 mg/kg/día de pregabalina o placebo. La mediana de la frecuencia de las crisis en 24 horas al inicio y en la visita final fue de 4,7 y de 3,8 para 7 mg/kg/día de pregabalina, 5,4 y 1,4 para 14 mg/kg/día de pregabalina y 2,9 y 2,3 para placebo. Pregabalina 14 mg/kg/día redujo significativamente la frecuencia de inicio de las crisis parciales transformadas logarítmicamente en comparación con placebo (p = 0,0223); pregabalina 7 mg/kg/día no mostró mejoría en comparación con placebo. Monoterapia (pacientes recientemente diagnosticados) Pregabalina se ha estudiado en 1 ensayo clínico controlado de 56 semanas de duración administrada DVD. Pregabalina no demostró no inferioridad frente a lamotrigina en base a la variable de estar libre de crisis durante 6 meses. Pregabalina y lamotrigina tuvieron perfiles de seguridad similares y buena tolerabilidad. Trastorno de ansiedad generalizada La pregabalina se ha estudiado en 6 ensayos controlados de 4-6 semanas de duración, un estudio en pacientes de edad avanzada de 8 semanas de duración y un estudio a largo plazo de prevención de recaídas con una fase doble ciego de prevención de recaídas de 6 meses de duración. En la primera semana se observó un alivio de los síntomas del TAG como se reflejó en la Escala de Valoración de la Ansiedad de Hamilton (HAM-A). En los ensayos clínicos controlados (4-8 semanas de duración) el 52% de los pacientes tratados con pregabalina y el 38% de los que recibieron placebo mejoraron la puntuación total de la HAM-A en al menos un 50% desde la visita basal hasta la finalización del estudio. En ensayos clínicos controlados, una mayor proporción de pacientes tratados con pregabalina, en comparación con aquellos tratados con placebo, notificó visión borrosa que en la mayoría de los casos se resolvió al continuar con el tratamiento. Se realizaron pruebas oftalmológicas (incluyendo pruebas de agudeza visual, pruebas de campo visual y examen fundoscópico en pupila dilatada) a más de 3.600 pacientes como parte de los ensayos clínicos controlados. La agudeza visual se redujo en un 6,5% en los pacientes tratados con pregabalina frente al 4,8 % en los pacientes tratados con placebo. Se detectaron alteraciones del campo visual en el 12,4 % de los pacientes tratados con pregabalina frente al 11,7% de los pacientes tratados con placebo. Se observaron cambios fundoscópicos en el 1,7% de los pacientes tratados con pregabalina frente al 2,1% de los pacientes tratados con placebo. **5.2. Propiedades farmacocinéticas** Los parámetros farmacocinéticos de pregabalina en el estado estacionario son similares en voluntarios sanos, pacientes con epilepsia recibiendo fármacos antiepilepticos y pacientes con dolor crónico. Absorción La pregabalina se absorbe rápidamente cuando se administra en ayunas, alcanzando concentraciones plasmáticas máximas una hora tras la administración tanto de dosis única como de dosis múltiples. La biodisponibilidad oral de pregabalina se estima que es = 90% y es independiente de la dosis. Tras la administración repetida, el estado estacionario se alcanza en las 24 a 48 horas posteriores. La velocidad de absorción de pregabalina disminuye cuando se administra con alimentos, produciendo un descenso en la C<sub>max</sub> de aproximadamente un 25-30% y un retraso en el t<sub>max</sub> de aproximadamente 2,5 horas. Sin embargo, la administración de pregabalina junto con alimentos no tiene ningún efecto clínicamente significativo sobre el grado de absorción de pregabalina. Distribución En estudios preclínicos, se ha visto que la pregabalina atraviesa la barrera hematoencefálica en ratones, ratas y monos. Se ha visto que la pregabalina atraviesa la placenta en ratas y está presente en la leche de ratas lactantes. En humanos, el volumen de distribución aparente de la pregabalina tras la administración oral es de aproximadamente 0,56 l/kg. La pregabalina no se une a las proteínas plasmáticas. Biotransformación La pregabalina sufre un metabolismo insignificante en humanos. Tras una dosis de pregabalina marcada isotópicamente, aproximadamente el 98% de la radioactividad recuperada en orina procedía de pregabalina inalterada. El derivado N-metilado de pregabalina, metabolito principal de ésta encontrado en orina, representó el 0,9% de la dosis. En estudios preclínicos, no hubo indicios de racemización del S- enantiómero de pregabalina al R-enantiómero. Eliminación La pregabalina se elimina del sistema circulatorio principalmente mediante excreción renal como fármaco inalterado. La semivida media de eliminación de pregabalina es de 6,3 horas. El aclaramiento plasmático y el aclaramiento renal de pregabalina son directamente proporcionales al aclaramiento de creatinina (ver sección 5.2 Insuficiencia renal). Es necesario un ajuste de la dosis en pacientes con la función renal alterada o en hemodiálisis (ver sección 4.2 Tabla 1). Linealidad/no linealidad La farmacocinética de pregabalina es lineal en el rango de dosis diaria recomendada. La variabilidad farmacocinética interindividual de pregabalina es baja (<20%). La farmacocinética de dosis múltiples es predecible a partir de los datos obtenidos con dosis única. Por tanto, no es necesario llevar una monitorización rutinaria de las concentraciones plasmáticas de pregabalina. Sexo Los ensayos clínicos indican que el sexo no tiene influencia clínicamente significativa sobre las concentraciones plasmáticas de pregabalina. Insuficiencia renal El aclaramiento de pregabalina es directamente proporcional al aclaramiento de creatinina. Además, la pregabalina se elimina del plasma de forma eficaz mediante hemodiálisis (tras una sesión de hemodiálisis de 4 horas, las concentraciones plasmáticas de pregabalina se reducen aproximadamente al 50%). Dado que la eliminación por vía renal es la principal vía de eliminación, en pacientes con insuficiencia renal es necesaria una reducción de la dosis y una dosis complementaria tras la hemodiálisis (ver sección 4.2 Tabla 1). Insuficiencia hepática No se han llevado a cabo estudios de farmacocinética específicos en pacientes con la función hepática alterada. Puesto que la pregabalina no sufre un metabolismo significativo y se excreta mayoritariamente como fármaco inalterado en orina, no es previsible que una alteración de la función hepática altere de forma significativa las concentraciones plasmáticas de pregabalina. Población pediátrica En un estudio de farmacocinética y tolerabilidad se evaluó la farmacocinética de pregabalina en pacientes pediátricos con epilepsia (grupos de edad: de 1 a 23 meses, de 2 a 6 años, de 7 a 11 años y de 12 a 16 años) con concentraciones de dosis de 2,5, 5, 10 y 15 mg/kg/día. En general, el tiempo transcurrido hasta alcanzar la concentración plasmática máxima tras la administración oral de pregabalina a pacientes pediátricos en ayunas fue similar en todo el grupo de edad y se produjo entre 0,5 horas y 2 horas después de la dosis. Los parámetros de C<sub>max</sub> y AUC de pregabalina aumentaron de forma lineal con el aumento de la dosis en cada grupo de edad. El AUC fue un 30% menor en los pacientes pediátricos con un peso inferior a 30 kg debido a un mayor aclaramiento ajustado al peso corporal del 43% en estos pacientes en comparación con los pacientes con un peso  $\geq$ 30 kg. La semivida terminal promedio de pregabalina fue, aproximadamente, de entre 3 y 4 horas en los pacientes pediátricos de hasta 6 años de edad, y de entre 4 y 6 horas en los de 7 años o más. El análisis de farmacocinética poblacional mostró que el aclaramiento de creatinina era una covariable significativa del aclaramiento de pregabalina oral, el peso corporal era una covariable significativa del volumen de distribución aparente de pregabalina oral, y que dichas relaciones eran similares en los pacientes pediátricos y adultos. No se ha estudiado la farmacocinética de pregabalina en pacientes de menos de 3 meses de edad (ver secciones 4.2, 4.8 y 5.1). Pacientes de edad avanzada El aclaramiento de pregabalina tiende a disminuir al aumentar la edad. Este descenso en el aclaramiento de pregabalina oral está en relación con el descenso del aclaramiento de creatinina asociado con el aumento de la edad. Podría requerirse una reducción de la dosis de pregabalina en pacientes que tengan la función renal alterada debido a la edad (ver sección 4.2 Tabla 1). Madres lactantes Se evaluó la farmacocinética de 150 mg de pregabalina administrados cada 12 horas (dosis diaria de 300 mg), en 10 mujeres lactantes, tras al menos 12 semanas después del parto. La lactancia tuvo un efecto nulo o pequeño sobre la farmacocinética de pregabalina. Pregabalina se excretó por la leche materna a concentraciones promedio, en estado de equilibrio, de aproximadamente el 76% de las presentes en el plasma materno. La dosis estimada para el lactante procedente de la leche materna (suponiendo un consumo medio de leche de 150 ml/kg/día) de las mujeres que reciben 300 mg/día o la dosis máxima de 600 mg/día sería de 0,31 o 0,62 mg/kg/día, respectivamente. Estas dosis estimadas son aproximadamente el 7% de la dosis materna diaria total, en mg/kg. **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad** En los estudios convencionales sobre farmacología de seguridad en animales, la pregabalina fue bien tolerada a dosis clínicamente relevantes. En estudios de toxicidad de dosis repetidas en ratas y monos se observaron efectos en el SNC, incluyendo hipocatividad, hiperactividad y ataxia. Se observó un aumento en la incidencia de atrofia retiniana, observada frecuentemente en ratas albinas ancianas, tras la exposición a largo plazo de pregabalina a exposiciones  $\geq$ 5 veces la exposición media en humanos a la dosis clínica máxima recomendada. La pregabalina no fue teratogénica ni en ratas ni en conejos. Solo hubo toxicidad fetal en ratas y conejos a exposiciones lo suficientemente por encima de la exposición en humanos. En estudios de toxicidad prenatal/postnatal, la pregabalina indujo toxicidad en el desarrollo de las crías en ratas a exposiciones  $>$ 2 veces la exposición máxima recomendada en el hombre. Únicamente se observaron efectos adversos sobre la fertilidad en ratas macho y hembra a exposiciones por encima de la dosis terapéutica. Los efectos adversos sobre los órganos reproductores masculinos y sobre el esperma fueron de carácter reversible y únicamente se produjeron a exposiciones suficientemente por encima de la dosis terapéutica, o cuando estaban asociados con procesos degenerativos espontáneos de los órganos reproductores masculinos en ratas macho. Por tanto, los efectos fueron considerados de pequeña o nula relevancia clínica. La pregabalina no es genotóxica de acuerdo a los resultados del conjunto de análisis in vitro e in vivo. Se llevaron a cabo estudios de carcinogenicidad a dos años con pregabalina en ratas y ratones. No se observaron tumores en ratas a exposiciones de hasta 24 veces la exposición media en humanos a la dosis clínica máxima recomendada de 600 mg/día. En ratones, a exposiciones similares a la exposición media en humanos, no se detectó aumento en la incidencia de tumores, pero a exposiciones más altas se observó un incremento en la incidencia de hemangiosarcoma. El mecanismo no genotóxico de la formación de tumores inducidos por pregabalina en ratones implica cambios en las plaquetas y una proliferación asociada de células endoteliales. Estos cambios en las plaquetas no estuvieron presentes ni en ratas ni en humanos de acuerdo a los datos clínicos obtenidos a corto y limitado largo plazo. No hay evidencias que sugieran un riesgo relacionado en el hombre. En ratas jóvenes los tipos de toxicidad no difieren cualitativamente de los observados en las ratas adultas. Sin embargo, las ratas jóvenes son más sensibles. A las exposiciones terapéuticas, hubo evidencias de signos clínicos en el SNC de hiperactividad y bruxismo y algunos cambios en el crecimiento (inhibición pasajera de la ganancia de peso). Se observaron efectos sobre el ciclo estral a 5 veces la exposición terapéutica humana. Se observó una respuesta reducida al sobresalto acústico en ratas jóvenes 1-2 semanas después de una exposición  $>$ 2 veces a la terapéutica humana. Este efecto no se volvió a observar nueve semanas después de la exposición. **6. DATOS FARMACÉUTICOS 6.1. Lista de excipientes Contenido de la cápsula:** Lactosa monohidratada, Almidón de maíz, Talco. **Cubierta de la cápsula:** Gelatina. Dióxido de titanio (E-171). Óxido de hierro rojo (E-172) en cápsulas de 100 mg, 200 mg y 225 mg. Óxido de hierro amarillo (E-172) en cápsulas de 100 mg, 6.2. Incompatibilidades No procede. **6.3. Período de validez** 30 meses. **6.4. Precauciones especiales de conservación** No requiere condiciones especiales de conservación. **6.5. Naturaleza y contenido del envase** Pregabalina cápsula 50 mg, 225 mg cápsulas duras. Blisteres de PVC-PVDC/Aluminio conteniendo 56 cápsulas duras. Pregabalina cápsula 100 mg, 200 mg cápsulas duras. Blisteres de PVC-PVDC/Aluminio conteniendo 84 cápsulas duras. **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones** Ninguna especial para su eliminación. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN** Laboratorios Cinfa, S.A. Carretera Olaz-Chipi, 10. Polígono Industrial Areta 31620 Huarte (Navarra) - España **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN** **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN** Julio 2020. **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO** Diciembre 2020.