



Ref.:MT1822/10

Reg. I.S.P. N° F-14399/09

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Título del folleto del producto: Pregabalina
Número del folleto del producto: 839
Fecha: 04 de Noviembre de 2009
Sustituye la versión del: 22 de Septiembre de 2009

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

1. NOMBRE DEL PRODUCTO MEDICINAL

LYRICA®

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula dura contiene 50 mg ~~75 mg ó 150 mg~~ de pregabalina.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsulas duras.

4. PARTICULARIDADES CLÍNICAS

4.1 Indicaciones Terapéuticas

Dolor Neuropático

Pregabalina está indicada para el tratamiento del dolor neuropático en adultos.

Epilepsia

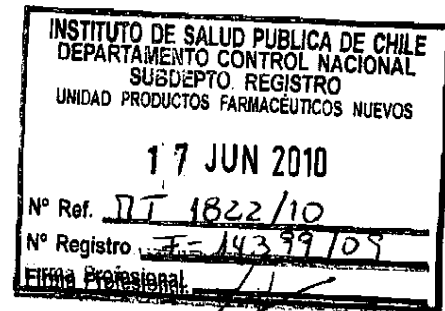
Pregabalina está indicada como terapia adyuvante en adultos con convulsiones parciales con o sin generalización secundaria.

Trastorno de Ansiedad Generalizada

Pregabalina está indicada en el Tratamiento de Ansiedad Generalizada (TAG) en adultos.

Fibromialgia

Pregabalina está indicada para el manejo del síndrome de fibromialgia.





Ref.:MT1822/10

Reg. I.S.P. N° F-14399/09

4.2 Posología y Método de Administración

El rango de dosis es 150 a 600 mg por día administrados en dos o tres dosis divididas.

Pregabalina puede ser tomada con o sin comida.

Dolor Neuropático

El tratamiento con pregabalina puede ser iniciado a una dosis de 150 mg por día. Basados en la respuesta y tolerabilidad individual del paciente, la dosis puede ser aumentada a 300 mg por día luego de un intervalo de 3 a 7 días, y si es necesario, puede ser aumentada a una dosis máxima de 600 mg por día luego de un intervalo adicional de 7 días.

Fibromialgia

El rango de dosis usual para la mayoría de los pacientes es 300 a 450 mg por día administrados en 2 dosis divididas. ~~Algunos pacientes pueden obtener un beneficio adicional con 600 mg por día.~~ La administración deberá comenzar a 75 mg dos veces por día (150 mg/día) y puede ser aumentada a 150 mg dos veces al día (300 mg/día) en una semana en base a la eficacia y la tolerabilidad. Los pacientes que no obtengan suficientes beneficios con 300 mg/día pueden tener un aumento adicional a 225 mg dos veces al día (450 mg/día). Si es necesario, en algunos pacientes, en base a la tolerabilidad y respuesta individual, la dosis se puede aumentar al máximo de 600 mg/día después de una semana adicional. Debido a que las reacciones adversas son dosis dependientes, no se recomiendan tratamientos con dosis mayores a 450 mg/día.

Epilepsia

El tratamiento con pregabalina puede ser iniciado con una dosis de 150 mg por día. Basados en la respuesta y en la tolerabilidad individual del paciente, la dosis puede ser aumentada a 300 mg por día luego de 1 semana. La dosis máxima de 600 mg por día puede ser alcanzada luego de una semana adicional.

Trastorno de Ansiedad Generalizada

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

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



Ref.:MT1822/10

Reg. I.S.P. N° F-14399/09

Discontinuación de Pregabalina

Si pregabalina debe ser discontinuada, se recomienda que la discontinuación sea realizada gradualmente a lo largo de 1 semana como mínimo.

Pacientes con insuficiencia renal

La reducción de la dosis en los pacientes con una función renal comprometida debe ser individualizada de acuerdo a la depuración de creatinina (CL_{cr}) (ver Sección 5.2 **Propiedades Farmacocinéticas, Farmacocinética en grupos especiales de pacientes, Deterioro renal**), como se indica determinada en la Tabla 1 utilizando la siguiente fórmula:

$$CL_{cr}(\text{ml/min}) = \frac{[140 - \text{edad (años)}] \times \text{peso (kg)}}{72 \times \text{creatinina sérica (mg/dl)}} \quad (\times 0.85 \text{ en pacientes mujeres})$$

Para los pacientes que reciben hemodiálisis, la dosis diaria de pregabalina debe ser ajustada basada en la función renal. Además de la dosis diaria, debe administrarse una dosis suplementaria inmediatamente después de cada tratamiento de hemodiálisis de 4 horas (ver Tabla 1).

Tabla 1. Ajuste de la Dosis de Pregabalina Basada en la Función Renal

Depuración de Creatinina (CL_{cr}) (ml/min)	Dosis Diaria Total de Pregabalina *		Régimen de Dosis
	Dosis de inicio (mg/día)	Dosis máxima (mg/día)	
≥ 60	150	600	BID o TID
≥30 - <60	75	300	BID o TID
≥15 - <30	25 - 50	150	QD o BID
<15	25	75	QD
	Dosis suplementaria luego de la hemodiálisis (mg)		
	25	100	Dosis única ⁺

TID = Tres dosis divididas

BID = Dos dosis divididas

QD = Dosis diaria única

* La dosis diaria total (mg/día) debe ser dividida según lo indicado por el régimen de dosis para proveer mg/dosis

+ La dosis suplementaria es una dosis adicional única



Ref.:MT1822/10

Reg. I.S.P. N° F-14399/09

Uso en pacientes con deterioro hepático

No se requiere un ajuste de dosis para los pacientes con deterioro hepático (ver Sección 5.2 **Propiedades Farmacocinéticas**, Farmacocinética en grupos especiales de pacientes, Deterioro hepático).

Uso en niños y adolescentes (12 a 17 años de edad)

No se ha establecido la seguridad y efectividad de pregabalina en pacientes pediátricos menores de 12 años de edad y en adolescentes.

No se recomienda el uso en niños (ver Sección 5.3 **Datos de Seguridad Preclínica**)

Uso en ancianos (mayores de 65 años de edad)

Los pacientes ancianos pueden requerir una reducción de la dosis de pregabalina debido a una función renal disminuida (ver Sección 5.2 **Propiedades Farmacocinéticas**, Farmacocinética en grupos especiales de pacientes, Ancianos (mayores de 65 años de edad)).

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.

4.4 Advertencias y Precauciones Especiales Para Su Uso

Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa Lapp, o mala absorción de glucosa-galactosa, no deben tomar esta medicina.

Algunos pacientes diabéticos que ganan peso con el tratamiento con pregabalina pueden necesitar ajustar las medicaciones hipoglicemiantes.

En la experiencia post-marketing se han reportado reacciones de hipersensibilidad incluyendo casos de angioedema. Pregabalina debe ser suspendida inmediatamente si ocurren síntomas de angioedema, tales como hinchazón facial, perioral o de las vías aéreas superiores.

El tratamiento con pregabalina se ha asociado con mareos y somnolencia, los cuales pueden aumentar la ocurrencia de lesión accidental (caída) en la población anciana. También han habido reportes post-marketing de pérdida de conciencia, confusión y deterioro mental. Por lo tanto, los pacientes deben ser aconsejados de actuar con precaución hasta que se familiaricen con los efectos potenciales de la medicación.

En la experiencia post-comercialización, han sido reportados visión borrosa transitoria y otros cambios en la agudeza visual en pacientes tratados con pregabalina. La interrupción de pregabalina puede resultar en la resolución o mejoría de los síntomas visuales

Ref.:MT1822/10

Reg. I.S.P. N° F-14399/09

Existen datos insuficientes para el retiro de los productos medicinales antiepilépticos concomitantes, una vez que se ha alcanzado el control de las convulsiones con pregabalina en orden a alcanzar una monoterapia con pregabalina.

Después de la discontinuación del tratamiento a corto y largo plazo con pregabalina, se han observado síntomas de retirada en algunos pacientes. Se han mencionado los siguientes eventos: insomnio, dolor de cabeza, náusea, ansiedad y diarrea.

Aunque los efectos de la interrupción sobre la reversibilidad de la insuficiencia renal no han sido estudiados sistemáticamente, se ha reportado la mejora de la función renal después de la suspensión o reducción de dosis de pregabalina.

Aunque no ha sido identificada una relación causal entre la exposición a pregabalina y la insuficiencia cardíaca congestiva, ha habido reportes post-marketing de insuficiencia cardíaca congestiva en algunos pacientes que están recibiendo pregabalina. En estudios a corto plazo de pacientes sin enfermedad cardíaca o vascular periférica clínicamente significativa, no hubo asociación aparente entre edema periférico y complicaciones cardiovasculares como hipertensión o insuficiencia cardíaca congestiva. Debido a que hay datos limitados sobre pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva severa, pregabalina debe ser usado con precaución en estos pacientes (ver Sección 4.8. **Efectos Indeseables**).

4.5 Interacción con Otros Productos Medicinales y Otras Formas de Interacción

Debido que pregabalina es excretada predominantemente en forma inalterada en la orina, y se somete a un metabolismo despreciable en los humanos (<2% de una dosis se recupera en la orina como metabolitos), no inhibe *in vitro* el metabolismo de drogas, y no se une a proteínas plasmáticas, es improbable que produzca o se someta a interacciones farmacocinéticas.

Concordantemente, en estudios *in vivo* no se observaron interacciones farmacocinéticas clínicamente relevantes entre pregabalina y fenitoína, carbamazepina, ácido valproico, lamotrigina, gabapentina, lorazepam, oxicodona, o etanol. Los análisis farmacocinéticos poblacionales indicaron que los antidiabéticos orales, diuréticos, insulina, fenobarbital, tiagabina y topiramato, no tuvieron un efecto clínicamente significativo sobre la depuración de pregabalina.

La co-administración de pregabalina con los anticonceptivos orales noretisterona y/o etinil estradiol no influencia la farmacocinética de estado estacionario de alguna de estas sustancias. Pregabalina puede potenciar los efectos del etanol y lorazepam. En estudios clínicos controlados, dosis múltiples orales de pregabalina coadministradas con oxicodona, lorazepam, o etanol, no produjeron efectos clínicamente importantes sobre la respiración. En la experiencia post-marketing, hay reportes de falla respiratoria y coma en pacientes que tomaban pregabalina y otros medicamentos depresores del sistema nervioso central. Pregabalina parece ser aditivo en el deterioro de la función cognitiva y motora gruesa, ocasionado por la oxicodona. Hay informes post-comercialización de eventos relacionados con la reducción en la



Ref.:MT1822/10

Reg. I.S.P. N° F-14399/09

función del tracto gastrointestinal (por ejemplo, obstrucción intestinal, íleo paralítico, estreñimiento), cuando la pregabalina fue co-administrada con medicamentos que tienen el potencial de producir estreñimiento, como los analgésicos opioides.

No se condujeron estudios específicos de interacción farmacodinámica en voluntarios ancianos.

4.6 Embarazo y Lactancia

Embarazo

No existen datos adecuados acerca del uso de pregabalina en mujeres embarazadas.

Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad reproductiva (ver Sección 5.3 **Datos de Seguridad Preclínica**). Se desconoce el riesgo potencial para los humanos. Por lo tanto, pregabalina no debe ser utilizado durante el embarazo a menos que el beneficio para la madre sobrepase claramente el riesgo potencial para el feto. Debe utilizarse una contracepción efectiva en las mujeres de edad fértil.

Lactancia

Se desconoce si pregabalina es excretada en la leche materna de los humanos; sin embargo, está presente en la leche de las ratas. Por lo tanto, no se recomienda el amamantamiento durante el tratamiento con pregabalina.

4.7 Efectos Sobre la Capacidad para Manejar y Utilizar Máquinas

Pregabalina puede ocasionar mareos y somnolencia, y por lo tanto, puede influenciar la capacidad para manejar o utilizar máquinas. A los pacientes se les aconseja no manejar, operar maquinaria compleja, o realizar otras actividades potencialmente riesgosas, hasta que se tenga conocimiento de si esta medicación afecta su capacidad para realizar estas actividades.

4.8 Efectos Indeseables

El programa clínico de pregabalina involucró a más de 12.000 pacientes que fueron expuestos a pregabalina, de los cuales más de 7.000 estuvieron en estudios doble ciego controlados por placebo. Las reacciones adversas reportadas más comúnmente fueron los mareos y la somnolencia. Las reacciones adversas usualmente fueron leves a moderadas en intensidad. En todos los estudios controlados, el porcentaje de discontinuación debido a reacciones adversas fue de 14% para los pacientes que recibieron pregabalina y 5% para los pacientes que recibieron placebo. Las reacciones adversas más comunes que produjeron la discontinuación desde los grupos de tratamiento con pregabalina fueron los mareos y la somnolencia.



Ref.:MT1822/10

Reg. I.S.P. N° F-14399/09

En la tabla de abajo se enumeran todas las reacciones adversas relacionadas al tratamiento en el análisis de los ensayos clínicos organizadas por clase de sistema de órganos y frecuencia (muy común (> 1/100), común (> 1/100, < 1/10), poco común (>1/1000, <1/100) y raro (<1/1000)).

Las reacciones adversas enumeradas también pueden estar asociadas con la enfermedad subyacente y/o con las medicaciones concomitantes.

Sistema corporal	Reacciones adversas a la droga
Infecciones e Infestaciones	
Poco común	Nasofaringitis
Desórdenes del sistema hematológico y linfático	
Raro	Neutropenia
Desórdenes del metabolismo y la nutrición	
Común	Apetito aumentado
Poco común	Anorexia
Raro	Hipoglicemia
Sistema corporal	
Reacciones adversas a la droga	
Desórdenes psiquiátricos	
Común	Confusión, desorientación, irritabilidad, humor eufórico, libido disminuida, insomnio.
Poco común	Despersonalización, anorgasmia, inquietud, depresión, agitación, oscilaciones del humor, humor deprimido, dificultad para encontrar las palabras correctas, alucinación, sueños anormales, libido aumentada, ataque de pánico, apatía.
Raro	Desinhibición, humor elevado.
Desórdenes del sistema nervioso	
Muy Común	Mareos, somnolencia.
Común	Ataxia, coordinación anormal, trastornos del equilibrio, amnesia, alteración en la atención, deterioro de la memoria, temblor, disartria, parestesia, sedación, letargo.
Poco común	Desorden cognitivo, hipoestesia, nistagmo, alteración del lenguaje, mioclonus, hiporreflexia, discinesia, hiperactividad psicomotora, mareos posturales, hiperestesia, ageusia, sensación quemante, temblor de intención, estupor, síncope,
Raro	Hipocinesia, parosmia, disgrafía
Desórdenes oculares	
Común	Visión borrosa, diplopía
Poco común	Alteración visual, defecto del campo visual, ojo seco, hinchazón ocular, agudeza visual reducida, dolor ocular, astenopía, lagrimación aumentada.
Raro	Fotopsia, irritación ocular, midriasis, oscilopsia, percepción alterada de la profundidad visual, pérdida de visión periférica, estrabismo, brillantez visual



Ref.:MT1822/10

Reg. I.S.P. N° F-14399/09

Desórdenes del oído y del laberinto	
Común	Vértigo
Raro	Hiperacusia
Desórdenes cardiacos	
Poco común	Bloqueo auriculoventricular de primer grado, taquicardia.
Raro	Taquicardia sinusal, arritmia sinusal, bradicardia sinusal
Desórdenes vasculares	
Poco común	Hipotensión, hipertensión, bochornos, rubor, frialdad periférica.
Desórdenes respiratorios, torácicos y mediastinales	
Poco común	Disnea, tos, sequedad nasal
Raro	Congestión nasal, epistaxis, rinitis, ronquidos, estrechez de garganta.
Desórdenes gastrointestinales	
Común	Vómitos, distensión abdominal, constipación, Boca seca, flatulencia
Poco común	Hipersecreción salival, enfermedad de reflujo gastroesofágico, hipoestesia oral.
Raro	Ascitis, disfagia, pancreatitis
Desórdenes de la piel y el tejido subcutáneo	
Sistema corporal	
Reacciones adversas a la droga	
Poco común	Sudoración, rash papular
Raro	Sudoración fría, urticaria
Desórdenes musculoesqueléticos y del tejido conectivo	
Poco común	Espasmo muscular, hinchazón articular, calambres musculares, mialgia, artralgia, dolor de espalda, dolor en las extremidades, rigidez muscular.
Raro	Espasmo cervical, dolor de cuello, rabdomiólisis
Desórdenes renales y urinarios	
Poco común	Disuria, incontinencia urinaria
Raro	Oliguria, insuficiencia renal
Desórdenes del sistema reproductor y de las mamas	
Común	Disfunción eréctil
Poco común	Eyacuación retardada, disfunción sexual
Raro	Amenorrea, mastalgia, secreción mamaria, dismenorrea, hipertrofia mamaria
Desórdenes generales y condiciones en el sitio de administración	
Común	Edema periférico, edema, marcha anormal, sensación de embriaguez, sensación anormal, fatiga.
Poco común	Opresión en el pecho, caída, edema generalizado, dolor, escalofríos, astenia, sed.
Raro	Pirexia



Ref.:MT1822/10

Reg. I.S.P. N° F-14399/09

Investigaciones	
Común	Peso aumentado
Poco común	Alanina aminotransferasa aumentada, creatina fosfoquinasa sanguínea aumentada, aspartato aminotransferasa aumentada, recuento plaquetario disminuido
Raro	Glucosa sanguínea aumentada, creatinina sanguínea aumentada, potasio sanguíneo disminuido, peso disminuido, conteo leucocitario disminuido

Los siguientes eventos adversos fueron reportados durante la VIGILANCIA POST-COMERCIALIZACIÓN:

Desórdenes del sistema inmune: Angioedema, reacción alérgica, hipersensibilidad.

Desórdenes del sistema nervioso: Dolor de cabeza pérdida de conciencia, deterioro mental.

Desórdenes cardíacos: Insuficiencia cardíaca congestiva.

Desórdenes oculares: Keratitis.

Desórdenes gastrointestinales: Lengua hinchada, náuseas, diarrea.

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración: Malestar general

Desórdenes de la piel y el tejido subcutáneo: Hinchazón facial, prurito.

Desórdenes urinarios y renales: Retención urinaria.

Desórdenes torácicos y respiratorios: Edema pulmonar.

4.9 Sobredosis

En sobredosis de hasta 15 g, no se reportaron reacciones adversas inesperadas.

En la experiencia post-comercialización, los eventos adversos más comúnmente observados con sobredosis de pregabalina incluyeron desorden afectivo, somnolencia, estado confusional, depresión, agitación e intranquilidad.

El tratamiento de la sobredosis con pregabalina deberá incluir medidas generales de soporte, y puede incluir hemodiálisis si es necesario (ver Sección 4.2 Posología y Método de Administración Tabla 1).

Ref.:MT1822/10

Reg. I.S.P. N° F-14399/09

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades Farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antiepilépticos, código ATC: N03A (propuesto)

El principio activo, pregabalina, es un análogo del ácido gamma-aminobutírico (ácido (S)-3-(aminometil)-5-metilhexanoico).

Mecanismo de acción

Pregabalina se une a una subunidad auxiliar (proteína $\alpha_2\text{-}\delta$) de los canales de calcio dependientes de voltaje en el sistema nervioso central, desplazando potentemente a la [³H]-gabapentina.

Experiencia clínica

Dolor Neuropático

Se ha demostrado eficacia en estudios en la neuropatía diabética y en la neuralgia post-herpética. No se ha estudiado la eficacia en otros modelos de dolor neuropático.

Pregabalina ha sido evaluada en 9 estudios clínicos controlados de hasta 13 semanas de duración con dosificación dos veces al día, y de hasta 8 semanas de duración con una dosificación tres veces al día. En general, los perfiles de seguridad y eficacia para los regímenes de dosificación de dos y tres veces al día fueron similares.

En estudios clínicos de hasta 13 semanas de duración, se observó una reducción del dolor en la semana 1, y se mantuvo durante todo el periodo de tratamiento.

En estudios clínicos controlados, el 35% de los pacientes tratados con pregabalina y el 18% de los pacientes que recibieron placebo tuvieron una mejoría de 50% en el puntaje del dolor. Para los pacientes que no experimentaron somnolencia, dicha mejoría se observó en el 33% de los pacientes tratados con pregabalina y en el 18% de los pacientes que recibieron placebo. Para los pacientes que experimentaron somnolencia, los porcentajes de respuesta fueron de 48% con pregabalina y 16% con el placebo.

Fibromialgia

~~La pregabalina, como monoterapia, se ha estudiado en 5 estudios controlados con placebo, tres de dosis fija con una duración de 12 semanas, uno de 7 semanas de dosis fija y un estudio de 6 meses para demostrar eficacia a largo plazo. El tratamiento de pregabalina en todos los~~



Ref.:MT1822/10

Reg. I.S.P. N° F-14399/09

estudios de dosis fija produjo una reducción significativa del dolor asociado con fibromialgia a dosis de 300 a 600 mg/día (BID).

En los tres estudios de dosis fija de 12 semanas, el 40% de los pacientes tratados con pregabalina experimentaron una mejoría del 30% o más en la puntuación del dolor versus 28% de los que recibieron placebo; 23% de los pacientes tratados experimentaron una mejoría del 50% o más en la puntuación del dolor versus 15% de los pacientes que tomaron placebo.

El tratamiento con pregabalina dio como resultado puntuaciones significativamente superiores en la evaluación global utilizando la escala de Impresión Global del Paciente del Cambio (PGIC, por sus siglas en inglés) en los tres estudios de dosis fija de 12 semanas, en comparación con el tratamiento con placebo. (41% de los pacientes se sintieron mucho mejor o mejor con pregabalina versus 29% con placebo). De acuerdo al Cuestionario de Impacto de la Fibromialgia (FIQ, por sus siglas en inglés), la pregabalina produjo una mejoría estadísticamente significativa en la función versus el tratamiento con placebo en 2 de los 3 estudios de dosis fija en el que se evaluó.

El tratamiento con pregabalina produjo mejorías significativas en los resultados en el sueño reportados por el paciente en los 4 estudios de dosis fija, medidos por la subescala de trastorno del sueño de la MOS SS (Medical Outcomes Study Sleep Scale - Escala de Sueño del Estudio de Resultados Médicos, MOS SS, por sus siglas en inglés), el índice de problemas en general con el sueño de la MOS SS y el diario de calidad del sueño.

En el estudio de 6 meses, la mejoría en el dolor, en la evaluación global (PGIC), en la función (puntuación total en el FIQ) y en el sueño (subescala de trastornos del sueño de la MOS SS) se mantuvo en los pacientes tratados con pregabalina durante un período significativamente mayor en comparación con placebo.

La pregabalina 600 mg/día demostró una mejoría adicional en los resultados del sueño reportados por el paciente en comparación con las dosis de 300 y 450 mg/día; los efectos promedio en el dolor, en la evaluación global y en el FIQ fueron similares con las dosis de 450 y 600 mg/día, aunque la dosis de 600 mg al día fue menos tolerada.

La eficacia de Lyrica para el manejo del Síndrome de fibromialgia se estableció en cuatro estudios multicéntricos, doble ciego, controlados con placebo que incluyeron 3073 pacientes, tres de estos estudios (F1,F2,F3) fueron de 13 semanas o más de duración y se describen en detalle a continuación.

Los estudios F1, F2 y F4, inscribieron en total 2022 pacientes de los cuales 68% completaron los estudios. El estudio F3 fue un ensayo de duración del efecto, de seis meses, de dosis fija con interrupción asignada al azar. En todos los ensayos, los pacientes inscritos estaban diagnosticados con fibromialgia mediante los criterios del Colegio Estadounidense de Reumatología; antecedentes de dolor extendido durante 3 meses y dolor presente en 11 o más de los 18 sitios sensibles específicos. Los pacientes



Ref.:MT1822/10

Reg. I.S.P. N° F-14399/09

tenían un puntaje mínimo promedio inicial de dolor de mayor o igual a 4 en una escala numérica de dolor de 11 puntos (Estudios F1,F2,y,F4) y un puntaje de mayor o igual a 40 mm en la escala análoga visual de dolor (visual analog scale, VAS) de 100 mm. Los puntajes promedio iniciales de dolor en estos tres estudios estuvieron entre 6,7 y 7,1. El único medicamento analgésico permitido durante los ensayos fue acetaminofeno, en dosis de hasta 4 gramos por día. La eficacia se estableció para Lyrica en el síndrome de fibromialgia mediante la demostración de una mejora positiva en el dolor, la evaluación global del paciente, la función y la alteración del sueño.

Epilepsia

Pregabalina ha sido evaluada en 3 estudios clínicos controlados de 12 semanas de duración con una dosificación dos veces al día o tres veces al día. En general, los perfiles de seguridad y eficacia para los regímenes de dosificación de dos y tres veces al día fueron similares.

En la semana 1 se observó una reducción en la frecuencia de convulsiones.

Trastorno de Ansiedad Generalizada

La pregabalina se ha evaluado en 6 estudios controlados de 4 a 6 semanas de duración, en un estudio en personas de edad avanzada de 8 semanas de duración y en un estudio de prevención de recaída a largo plazo con una fase de prevención de recaída doble ciego de 6 meses de duración.

Se observó un alivio de los síntomas del trastorno de ansiedad generalizado, reflejado mediante la Escala de Calificación de la Ansiedad de Hamilton (HAM-A, por sus siglas en inglés) a la semana 1.

En estudios clínicos controlados (4-8 semanas de duración), el 52% de los pacientes tratados con pregabalina y el 38% de los pacientes que recibieron placebo tuvieron al menos una mejoría del 50% en la puntuación total de la HAM-A desde el inicio hasta el punto final.

5.2 Propiedades Farmacocinéticas

La farmacocinética del estado estacionario de pregabalina es similar en voluntarios sanos, en pacientes con epilepsia que reciben drogas anti-epilépticas y en pacientes con dolor crónico.

Absorción:

Pregabalina es rápidamente absorbida cuando se administra en estado de ayuno, con concentraciones plasmáticas peak que se presentan al cabo de 1 hora de la administración de dosis tanto únicas como múltiples. La biodisponibilidad oral de pregabalina se estima como $\geq 90\%$ y es independiente de la dosis. Luego de la administración repetida, el estado estacionario se logra al cabo de 24 a 48 horas. La tasa de absorción de pregabalina disminuye

Ref.:MT1822/10

Reg. I.S.P. N° F-14399/09

cuando se administra con las comidas, resultando en una disminución de la C_{max} de aproximadamente 25-30% y en un retardo del t_{max} a aproximadamente 2.5 horas. Sin embargo, la administración de pregabalina con la comida no posee un efecto clínicamente significativo sobre la extensión de la absorción de pregabalina.

Distribución:

En los estudios preclínicos, pregabalina ha mostrado cruzar la barrera hematoencefálica en ratones, ratas y monos. Pregabalina ha mostrado cruzar la placenta en las ratas, y está presente en la leche de ratas en periodo de lactancia. En humanos, el volumen de distribución aparente de pregabalina luego de la administración oral es de aproximadamente 0,56 l/kg. Pregabalina no se une a las proteínas plasmáticas.

Metabolismo:

Pregabalina se somete a un metabolismo despreciable en los humanos. Luego de una dosis de pregabalina radiomarcada, aproximadamente el 98% de la radiactividad recuperada en la orina estuvo constituida por pregabalina inalterada. El derivado N-metilado de pregabalina, el principal metabolito de pregabalina encontrado en la orina, dio cuenta del 0.9% de la dosis. En los estudios preclínicos no hubo una indicación de racemización del S-enantiómero de pregabalina al R-enantiómero.

Eliminación:

Pregabalina es eliminada de la circulación sistémica primariamente mediante excreción renal como droga inalterada.

La media de la vida media de eliminación de pregabalina es de 6,3 horas. La depuración plasmática y la depuración renal de pregabalina son directamente proporcionales a la depuración de creatinina (ver Sección 5.2 **Propiedades Farmacocinéticas**, Farmacocinética en grupos especiales de pacientes, Deterioro renal).

Es necesario el ajuste de la dosis en pacientes con una función renal reducida o en pacientes que se someten a hemodiálisis (ver Sección 4.2 **Posología y Método de Administración** Tabla 1).

Linealidad / no linealidad:

La farmacocinética de pregabalina es lineal a lo largo del rango de dosis diaria recomendado. La variabilidad farmacocinética interindividual para pregabalina es baja (<20%). La farmacocinética de dosis múltiples es predecible a partir de los datos de dosis únicas. Por lo tanto, no hay necesidad de realizar un monitoreo de rutina de las concentraciones plasmáticas de pregabalina.

Ref.:MT1822/10

Reg. I.S.P. N° F-14399/09

Farmacocinética en grupos especiales de pacientes

Sexo

Los estudios clínicos indican que el sexo no posee una influencia clínicamente significativa sobre las concentraciones plasmáticas de pregabalina.

Deterioro renal

La depuración de pregabalina es directamente proporcional a la depuración de creatinina. Además, pregabalina es removido efectivamente del plasma mediante hemodiálisis (luego de un tratamiento de 4 horas de hemodiálisis las concentraciones plasmáticas de pregabalina se reducen en aproximadamente 50%). Puesto que la eliminación renal es la ruta principal de eliminación, es necesaria la reducción de la dosis en los pacientes con deterioro renal y una dosis complementaria luego de la hemodiálisis (ver Sección 4.2 Posología y Método de Administración Tabla 1).

Deterioro hepático

No se han realizado estudios farmacocinéticos específicos en pacientes con función hepática deteriorada. Puesto que pregabalina no se somete a un metabolismo significativo y es excretado predominantemente como droga inalterada en la orina, no debería esperarse que la función hepática deteriorada altere significativamente las concentraciones plasmáticas de pregabalina.

Ancianos (mayores de 65 años de edad)

La depuración de pregabalina tiende a disminuir con el aumento de la edad. Esta disminución en la depuración oral de pregabalina es consistente con las disminuciones en la depuración de creatinina asociadas con el aumento de la edad. Puede requerirse la reducción de la dosis de pregabalina en los pacientes que tienen una función renal comprometida relacionada con la edad (ver Sección 4.2 Posología y Método de Administración Tabla 1).

5.3 Datos de Seguridad Preclínica

En estudios farmacológicos convencionales de seguridad realizados en animales, pregabalina fue bien tolerada a dosis clínicamente relevantes. En estudios de toxicidad de dosis repetidas en ratas y monos, se observaron efectos sobre el SNC incluyendo hipoactividad, hiperactividad y ataxia. Se observó una incidencia aumentada de atrofia retinal observada comúnmente en ratas albinas de edad avanzada luego de la exposición a largo plazo a pregabalina a exposiciones ≥ 5 veces la exposición media en humanos a la dosis clínica máxima recomendada.



Ref.:MT1822/10

Reg. I.S.P. N° F-14399/09

Teratogenicidad:

Pregabalina no fue teratogénica en ratones, ratas o conejos. La toxicidad fetal en ratas y conejos ocurrió solamente a exposiciones suficientemente por encima de la exposición en humanos. En estudios de toxicidad prenatal/postnatal, pregabalina indujo toxicidad del desarrollo de las crías de ratas a exposiciones ≥ 2 veces la exposición máxima recomendada en humanos.

Mutagenicidad:

Pregabalina no es genotóxica sobre la base de los resultados de una batería de pruebas *in vitro* e *in vivo*.

Carcinogenicidad:

Se realizaron estudios de carcinogenicidad de dos años de duración con pregabalina en ratas y ratones. No se observaron tumores en las ratas a exposiciones de hasta 24 veces la exposición media en humanos a la dosis clínica máxima recomendada de 600 mg/día. En ratones, no se encontró una incidencia aumentada de tumores a exposiciones similares a la exposición media en humanos, pero se observó una incidencia aumentada de hemangiosarcoma a exposiciones mayores. El mecanismo no genotóxico de la formación de tumores inducida por pregabalina en ratones involucra cambios plaquetarios y proliferación asociada de células endoteliales. Estos cambios plaquetarios no estuvieron presentes en las ratas o los humanos sobre la base de los datos clínicos a corto plazo y los datos clínicos limitados a largo plazo. No existe evidencia que sugiera un riesgo asociado para los humanos.

En las 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 exposiciones terapéuticas, hubo evidencia de signos clínicos del SNC de hiperactividad y bruxismo y algunos cambios en el crecimiento (supresión transitoria de la ganancia de peso corporal). Los efectos sobre el ciclo del estro se observaron a una exposición 5 veces mayor que la exposición terapéutica en humanos. Se observaron efectos neuroconductuales/cognitivos en las ratas jóvenes 1-2 semanas luego de la exposición a un nivel 2 veces mayor (respuesta de sobresalto acústico) o 5 veces mayor (aprendizaje/memoria) que la exposición terapéutica en humanos. Se observó respuesta acústica al susto reducida en ratas jóvenes 1-2 semanas después de la exposición a > 2 veces la exposición terapéutica humana. Nueve semanas después de la exposición, este efecto ya no fue observable.

6. PARTICULARES FARMACÉUTICAS**6.1 Lista de excipientes**

LYRICA CÁPSULAS 50 mg: Lactosa monohidrato, Almidón de maíz, Talco, Dióxido de titanio, Óxido de hierro negro, Gelatina, c.s.

~~**LYRICA CÁPSULAS 75 mg:** Almidón de maíz, Talco, Lactosa monohidrato, Dióxido de titanio, Óxido de hierro negro, Gelatina, Óxido de hierro rojo, c.s.~~



CONFIDENCIAL

Ref.:MT1822/10

Reg. I.S.P. N° F-14399/09

~~LYRICA CÁPSULAS 150 mg: Almidón de maíz, Talco, Lactosa monohidrato, Dióxido de titanio, Óxido de hierro negro, Gelatina, e.s.~~

6.2 Incompatibilidades

No aplicable.

6.3 Vida Útil

LYRICA CÁPSULAS 50 mg: X 24 meses.

~~LYRICA CÁPSULAS 75 y 150 mg: 36 meses.~~

6.4 Precauciones Especiales para el Almacenamiento

Almacenar a no más de 25°C.

6.5 Naturaleza y Contenido del Envase

LYRICA CÁPSULAS 50, ~~75 y 150 mg~~: Estuche de cartulina impreso, que contiene X ~~14-6~~
~~28~~ cápsulas en blister de PVC/aluminio impreso.

Pfizer Chile S.A.
Depto. Médico.
Av. Las Américas 173, Cerrillos, Santiago.
Fono: 2412035

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL