



1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

LYRICA® 25 mg
LYRICA® 50 mg
LYRICA® 75 mg
LYRICA® 150 mg
LYRICA® 300 mg

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Ingrediente Activo: Pregabalina

Cada cápsula contiene 25 mg, 50 mg, 75 mg, 150 mg o 300 mg de pregabalina.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsulas

4. DETALLES CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Dolor neuropático

La pregabalina está indicada para el tratamiento del dolor neuropático en adultos.

Epilepsia

La pregabalina está indicada como terapia adjunta en adultos con convulsiones parciales con o sin generalización secundaria.

Trastorno de Ansiedad generalizada (TAG)

La pregabalina está indicada para el tratamiento de Trastorno de Ansiedad Generalizada (TAG) en adultos.

Fibromialgia

La pregabalina está indicada para el manejo de fibromialgia.

4.2 Posología y método de administración

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

La pregabalina puede ser tomada con o sin comida.

Vía de administración: Oral

Dolor neuropático

El tratamiento con pregabalina puede ser iniciado a una dosis de 150 mg por día. Sobre la base de la respuesta y tolerabilidad del paciente individual, la dosis puede ser aumentada a 300 mg por día luego de un intervalo de 3 a 7 días, y si se requiere, hasta una dosis máxima de 600 mg al día después de otros 7 días de intervalo adicional.

Fibromialgia

La dosis usual para la mayoría de pacientes es 300 a 450 mg por día administrados en dos dosis divididas. Algunos pacientes pueden obtener beneficios adicionales con 600 mg por día. Las dosis deben comenzar con 75 mg dos veces al día (150 mg/día) y puede incrementarse a 150 mg dos veces al día (300 mg/día) dentro de 1 semana basados en la eficacia y tolerabilidad. Los pacientes que no experimentan suficiente beneficio con 300 mg/día pueden ser incrementados en su dosis a 225 mg dos veces al día (450 mg/día). Si es necesario, en algunos pacientes, basados en su respuesta individual y tolerabilidad, la dosis puede ser incrementada a una dosis máxima de 600 mg/día después de una semana adicional.

Epilepsia

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

Trastorno de Ansiedad Generalizada (TAG)

El rango de dosis es 150 a 600 mg al día administrados en dos o tres dosis divididas. La necesidad del tratamiento debe ser reevaluada regularmente.

El tratamiento con pregabalina puede ser iniciado con una dosis de 150 mg por día. Basados en la respuesta individual del paciente y en la tolerabilidad, la dosis puede ser incrementada a 300 mg por día en 1 semana. Después de 1 semana adicional la dosis puede ser incrementada a 450 mg por día. La dosis máxima de 600 mg por día puede ser conseguida después de una semana adicional.

Descontinuación de pregabalina

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

Pacientes con deterioro renal

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

$$CL_{cr} \text{ (mL/min)} = \frac{[140 - \text{edad (años)}] \times \text{peso (kg)}}{72 \times \text{creatinina sérica (mg/dL)}} \quad (\times 0,85 \text{ para las pacientes femeninas})$$

Para los pacientes que reciben hemodiálisis, la dosis diaria de pregabalina debe ser ajustada sobre la base de 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 Basado 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

Uso en pacientes con deterioro hepático

No se requiere un ajuste de la 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 Información de seguridad preclínica).

Uso en pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años de edad)

Los pacientes de edad avanzada pueden requerir una reducción de la dosis de pregabalina debido a la función renal disminuida (ver Sección 5.2 Propiedades farmacocinéticas, Farmacocinética en grupos especiales de pacientes, Pacientes de edad avanzada (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 el uso

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

Algunos pacientes diabéticos que ganan peso con el tratamiento con pregabalina pueden necesitar ajustar los medicamentos hipoglucémicos.

Se han recibido reportes en la experiencia post-comercialización de reacciones de hipersensibilidad incluyendo casos de angioedema. Pregabalina debe ser discontinuada inmediatamente si ocurren síntomas de angioedema como hinchazón de cara, perioral o de vías aéreas superiores.

El tratamiento con pregabalina se ha asociado con mareos y somnolencia, los cuales pueden aumentar la ocurrencia de daño accidental (caída) en la población de pacientes de edad avanzada. Ha habido reportes post-comercialización de pérdida de conciencia, confusión, y daño mental. Por lo tanto, los pacientes deben ser aconsejados para tener 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 discontinuación de la pregabalina puede ocasionar la resolución o mejoramiento de estos síntomas visuales.

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 forma adjunta, para poder alcanzar una monoterapia con pregabalina.

Después de la discontinuación de tratamientos a corto plazo y largo plazo con pregabalina, se observaron síntomas de discontinuación en algunos pacientes. Los siguientes eventos fueron mencionados: insomnio, cefalea, náusea, ansiedad, hiperhidrosis y diarrea.

No se ha determinado si la pregabalina es activa en puntos receptores relacionados con drogas psicoactivas. Se han comunicado casos de mal uso, abuso y dependencia en la base de datos post-comercialización. Al igual que con cualquier fármaco activo en el sistema nervioso central, evalúe cuidadosamente al paciente para determinar si presenta antecedentes de drogadicción y/o desórdenes psiquiátricos. Los pacientes deben ser observados para determinar si hay indicios de mal uso, abuso o dependencia de la pregabalina (p.ej., desarrollo de tolerancia, aumento progresivo de la dosis, comportamiento asociado con la búsqueda de fármacos).

Aunque los efectos de discontinuación en la reversibilidad de falla renal no han sido sistemáticamente estudiados, se ha reportado una función renal mejorada que sigue a la discontinuación o reducción de la dosis de pregabalina.

Aunque no ha habido una relación causal identificada entre la exposición a pregabalina y falla cardiaca congestiva, hubo reportes post-comercialización de falla congestiva cardiaca en algunos pacientes que estuvieron tomando pregabalina. En ensayos a corto plazo en pacientes con enfermedad vascular periférica o cardiaca no clínicamente significativa, no hubo una asociación aparente entre edema periférico y complicaciones cardiovasculares tales como hipertensión o falla cardiaca. Debido a la limitada información en pacientes con falla cardiaca congestiva severa, la pregabalina debe ser usada con precaución en estos pacientes (ver Sección 4.8 Efectos indeseables).

Se recomienda tener precaución cuando se prescribe pregabalina concomitantemente con opioides, debido al riesgo de depresión del SNC. En un estudio observacional de usuarios de opioides, los pacientes que tomaron pregabalina concomitantemente con un opioide tuvieron un mayor riesgo de muerte relacionada con opioides en comparación con el uso de opioides solo (razón de probabilidades ajustadas [aOR (por sus siglas en inglés)], 1,68 [IC del 95%, 1,19 a 2,36]).

Mujeres en edad fértil/Anticoncepción

El uso de pregabalina en el primer trimestre del embarazo puede causar defectos de nacimiento importantes en el feto. La pregabalina no debe usarse durante el embarazo a menos que el beneficio

para la madre supere claramente el riesgo potencial para el feto. Las mujeres en edad fértil deben utilizar una anticoncepción efectiva durante el tratamiento (ver Sección 4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia).

4.5 Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción

Puesto que pregabalina es excretada predominantemente en la orina en forma inalterada, 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 medicamentos, 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 coadministración de pregabalina con los anticonceptivos orales noretisterona y/o etinilestradiol no influencia la farmacocinética de estado estable de alguna de las sustancias. Pregabalina puede potenciar los efectos de etanol y lorazepam. En estudios clínicos controlados, dosis orales múltiples de pregabalina coadministradas con oxicodona, lorazepam, o etanol, no produjeron efectos clínicamente importantes sobre la respiración. La pregabalina parece ser aditiva en el deterioro de la función cognitiva y motora gruesa ocasionada por la oxicodona.

En la experiencia post-comercialización hay reportes de falla respiratoria, coma y muertes en pacientes que tomaron pregabalina y otros medicamentos depresores de SNC, incluyendo pacientes que abusan de sustancias. Hay reportes de vigilancia post-comercialización relacionados con una reducida función del tracto gastrointestinal inferior (p.ej., obstrucción intestinal, íleo paralítico, constipación) cuando la pregabalina fue co-administrada con medicamentos que tienen el potencial de producir constipación tales como analgésicos opiáceos.

No se condujeron estudios específicos de interacción farmacodinámica en voluntarios de edad avanzada.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Existe una cantidad limitada de datos acerca del uso de pregabalina en mujeres embarazadas.

Los datos de un estudio observacional, que incluyó más de 2.700 embarazos expuestos a pregabalina a partir de datos recopilados de forma rutinaria de registros administrativos y médicos en Dinamarca, Finlandia, Noruega y Suecia, no sugieren un aumento sustancial del riesgo de malformaciones congénitas mayores, resultados de nacimiento adversos o desenlaces anormales del neurodesarrollo postnatal en embarazos expuestos a la pregabalina.

Malformaciones congénitas mayores

Los cocientes de prevalencia ajustados (aPRs) e intervalos de confianza del 95% (ICs) en el metaanálisis estándar para pregabalina en monoterapia durante el primer trimestre expuesta a pregabalina frente a no expuesta a fármacos antiepilépticos fueron de 1,14 (0,96-1,35).

Desenlaces de nacimiento y neurodesarrollo posnatal

No hubo hallazgos estadísticamente significativos para muerte del recién nacido, bajo peso al nacer, parto prematuro, pequeño para la edad gestacional, bajo índice de Apgar y microcefalia.

En la población pediátrica expuesta *in utero*, el estudio no presentó evidencia de un aumento del riesgo de trastorno de déficit de atención por hiperactividad (TDAH), trastornos del espectro autista (ASD) y discapacidades intelectuales.

Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad reproductiva (ver Sección 5.3 Información de seguridad preclínica). La pregabalina no debe ser utilizada durante el embarazo a menos que el beneficio para la madre sobrepase claramente el riesgo potencial para el feto. Debe utilizarse una anticoncepción efectiva en las mujeres en edad fértil.

Lactancia

La pregabalina es excretada en la leche de mujeres lactantes (ver Sección 5.2 Propiedades farmacocinéticas). Como se desconoce la seguridad de la pregabalina en los niños, no se recomienda el amamantamiento durante el tratamiento con pregabalina. Debe tomarse una decisión sobre la interrupción de la lactancia materna o suspender la terapia con pregabalina teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la mujer.

4.7 Efectos sobre la capacidad para manejar y usar máquinas

La 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 de los grupos de tratamiento con pregabalina fueron los mareos y la somnolencia.

Una selección de eventos adversos medicamentosos relacionados con el tratamiento en el análisis de datos de estudios clínicos está listada en la tabla de abajo y se enumera por la Clasificación de Órganos y Sistemas (SOC). La frecuencia de estos términos se ha basado en todos los eventos adversos medicamentosos por todas las causas en el conjunto de datos del ensayo clínico (muy común ($\geq 1/10$), común ($\geq 1/100$, $< 1/10$), poco común ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$) y rara ($< 1/1.000$)).

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

Tabla 2. Reacciones Adversas al Medicamento de Experiencias de Estudios Clínicos

Clasificación de Órganos y Sistemas	Reacciones adversas al medicamento
Infecciones e Infestaciones	
Común	Nasofaringitis
Desórdenes del sistema hematológico y linfático	
Poco común	Neutropenia
Desórdenes del metabolismo y la nutrición	
Común	Apetito aumentado
Poco común	Anorexia, hipoglicemia
Desórdenes psiquiátricos	
Común	Humor eufórico, confusión, irritabilidad, depresión, desorientación, insomnio, libido disminuida
Poco común	Alucinación, inquietud, agitación, humor deprimido, humor elevado, oscilaciones del humor, despersonalización, sueños anormales, dificultad para encontrar las palabras correctas, libido aumentada, anorgasmia
Raro	Ataque de pánico, desinhibición, apatía
Desórdenes del sistema nervioso	
Muy Común	Mareos, somnolencia
Común	Ataxia, coordinación anormal, temblor, disartria, amnesia, deterioro de la memoria, alteración en la atención, parestesia, hipoestesia, sedación, desorden de equilibrio, letargia
Poco común	Síncope, mioclonus, hiperactividad psicomotora, discinesia, mareos posturales, temblor de intención, nistagmo, trastorno cognitivo, alteración del lenguaje, hiporreflexia, hiperestesia, sensación urente
Raro	Estupor, parosmia, hipocinesia, ageusia, disgrafia
Desórdenes oculares	
Común	Visión borrosa, diplopía
Poco común	Pérdida de visión periférica, alteración visual, hinchazón ocular, defectos en el campo visual, agudeza visual reducida, dolor ocular, astenopia, fotopsia, ojo seco, lacrimación aumentada, irritación ocular
Raro	Oscilopsia, percepción alterada de la profundidad visual, midriasis, estrabismo, brillantez visual
Desórdenes del oído y del laberinto	
Común	Vértigo
Poco común	Hiperacusia
Desórdenes cardiacos	
Poco común	Taquicardia, bloqueo atrioventricular de primer grado, bradicardia sinusal
Raro	Taquicardia sinusal, arritmia sinusal
Desórdenes vasculares	
Poco común	Hipotensión, Hipertensión, calorones, ruborización, frialdad periférica
Desórdenes respiratorios, torácicos y mediastinales	
Poco común	Disnea, epistaxis, tos, congestión nasal, rinitis, ronquidos
Raro	Estenosis laríngea, sequedad nasal
Desórdenes gastrointestinales	
Común	Vómitos, constipación, flatulencia, distensión abdominal, boca seca
Poco común	Enfermedad de reflujo gastroesofágico, hipersecreción salival, hipoestesia oral

Clasificación de Órganos y Sistemas	Reacciones adversas al medicamento
Raro	Ascitis, pancreatitis, disfagia
Desórdenes de la piel y el tejido subcutáneo	
Poco común	Erupción papular, urticaria, sudoración
Raro	Sudoración fría
Desórdenes músculo esqueléticos y del tejido conectivo	
Común	Calambres musculares, artralgia, dolor de espalda, dolor de los miembros, espasmo cervical
Poco común	Edema articular, mialgia, espasmo muscular, dolor de cuello, rigidez muscular
Raro	Rabdomiólisis
Desórdenes renales y urinarios	
Poco común	Incontinencia urinaria, disuria
Raro	Insuficiencia renal, oliguria
Desórdenes del sistema reproductivo y de la mama	
Poco común	Disfunción eréctil, disfunción sexual, eyaculación retardada, dismenorrea
Raro	Mastalgia, amenorrea, secreción mamaria, aumento de las mamas
Desórdenes generales y condiciones en el sitio de administración	
Común	Edema periférico, edema, marcha anormal, caída, sensación de embriaguez, sensación de anormalidad, fatiga
Poco común	Edema generalizado, estrechez torácica, dolor, pirexia, sed, escalofríos, astenia
Investigaciones	
Común	Peso aumentado
Poco común	Creatina fosfoquinasa sanguínea aumentada, alanina aminotransferasa aumentada, aspartato aminotransferasa aumentada, glucosa sanguínea aumentada, contaje plaquetario disminuido, potasio sanguíneo disminuido, peso disminuido
Raro	Contaje leucocitario disminuido, creatinina sanguínea aumentada

Las siguientes reacciones adversas medicamentosas fueron reportadas durante la VIGILANCIA POST-COMERCIALIZACIÓN:

Desórdenes del sistema inmunológico: Poco común: Hipersensibilidad; Raro: Angioedema, reacción alérgica

Desórdenes del sistema nervioso: Muy común: Cefalea; Poco común: Pérdida de conciencia, daño mental

Desórdenes oculares: Raro: Queratitis[§]

Desórdenes cardíacos: Raro: Falla cardíaca congestiva

Desórdenes respiratorios, torácicos y mediastinales: Raro: Edema pulmonar[§]

Desórdenes gastrointestinales: Común: Náusea, diarrea; Raro: Lengua hinchada

Desórdenes de la piel y el tejido subcutáneo: Poco común: Hinchazón facial, prurito; Raro: síndrome de Stevens-Johnson

Desórdenes renales y urinarios: Raro: Retención urinaria

Desórdenes mamarios y del aparato reproductor: Raro: Ginecomastia[§]

Desórdenes generales y condiciones del sitio de administración: Poco común: Malestar

[§] Frecuencia de las reacciones adversas a medicamentos estimada con “La Regla de 3”

4.9 Sobredosificación

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

En la experiencia post-comercialización, los eventos adversos más comúnmente reportados cuando la pregabalina fue administrada en una sobredosis incluyeron desórdenes afectivos, somnolencia, confusión, depresión, agitación e inquietud. También se reportaron convulsiones.

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).

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

La pregabalina se une a una subunidad auxiliar (proteína $\alpha_2\text{-}\delta$) de los canales de calcio voltaje-dependientes en el sistema nervioso central.

La evidencia en modelos de animales con daño nervioso ha demostrado que la pregabalina reduce la liberación dependiente de calcio de neurotransmisores pronociceptivos en la columna vertebral probablemente por la interrupción del tránsito de calcio y/o reduciendo el calcio presente. La evidencia de otros modelos de animales con daño nervioso sugiere que las actividades antinociceptivas de pregabalina pueden también ser mediadas a través de interacciones con las vías noradrenérgicas y serotoninérgicas descendientes.

Experiencia clínica

Dolor neuropático

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

La 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 a lo largo de 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 la pregabalina y 16% con el placebo.

Fibromialgia

La pregabalina como monoterapia ha sido estudiada en 5 estudios controlados con placebo, tres de ellos de 12 semanas de duración con dosis fija, uno de 7 semanas de duración con dosis fijas y un estudio de 6 meses para demostrar eficacia a largo plazo. El tratamiento con pregabalina en los estudios con dosis fijas produjo una significativa reducción del dolor asociado con fibromialgia en dosis desde 300 a 600 mg/día (BID).

En los tres estudios de 12 semanas con dosis fijas, 40% de los pacientes tratados con pregabalina experimentaron un 30% o más de mejora en la calificación de dolor vs. 28% de los pacientes con placebo; 23% de los pacientes tratados experimentaron un 50% o más de mejora en la calificación de dolor vs. el 15% de pacientes con placebo.

La pregabalina produjo significativamente superiores evaluaciones globales vía Impresión de cambio global de los pacientes (PGIC siglas en inglés) en los tres estudios de 12 semanas con dosis fijas comparados con el tratamiento con placebo (41% de pacientes se sintieron mucho mejor o mucha mejoría con pregabalina vs. 29% con placebo). Según se midió con el Cuestionario de Impacto de Fibromialgia (FIQ), pregabalina produjo una mejora estadísticamente significativa en la función vs. el tratamiento con placebo en 2 de los 3 estudios con dosis fijas en los cuales fue evaluado.

La pregabalina produjo significativas mejoras en pacientes que reportaron resultados en el sueño en 4 de los estudios con dosis fijas como fue medido por la Escala de Sueño del Estudio de Resultados Médicos (MOS-SS) Subescala de trastornos de sueño, MOS-SS índice general de problemas de sueño y el diario de calidad de sueño diario.

En el estudio de 6 meses, una mejora del dolor, evaluación global (PGIC), función (FIQ calificación total) y sueño (MOS-SS subescala de trastornos de sueño) fueron mantenidos para los pacientes tratados con pregabalina por un significativamente largo período comparado con placebo.

La pregabalina a dosis de 600 mg/día mostró una mejoría adicional en los resultados de sueño comparados con los tratados con dosis de 300 mg a 450 mg/día; los efectos en el dolor, evaluación global y FIQ fueron similares a dosis de 450 y 600 mg/día, aunque los 600 mg por día fueron menos bien tolerados.

Epilepsia

La 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 (TAG)

La pregabalina ha sido estudiada en 6 estudios controlados de 4 a 6 semanas de duración, un estudio en pacientes de edad avanzada de 8 semanas de duración y un estudio de prevención de relapso a largo plazo con un estudio doble ciego de prevención de fase de relapso de seis meses de duración.

El alivio de síntomas de TAG como se reflejó en el rango de escala de Ansiedad de Hamilton (HAM-A siglas en inglés) se observó en la semana 1.

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

5.2 Propiedades farmacocinéticas

La farmacocinética de estado estable de la pregabalina es similar en voluntarios sanos, en pacientes con epilepsia que reciben medicamentos antiepilépticos, y en pacientes con dolor crónico.

Absorción

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

Distribución

En los estudios preclínicos, la pregabalina ha mostrado que cruza la barrera hematoencefálica en ratones, ratas y monos. La pregabalina ha mostrado que cruza la placenta en las ratas, y está presente en la leche de ratas lactantes. 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

La 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 la pregabalina, el principal metabolito de la 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

La pregabalina es eliminada de la circulación sistémica primariamente mediante excreción renal como medicamento inalterado.

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 la pregabalina es lineal a lo largo del rango de dosis diaria recomendado. La variabilidad farmacocinética intersujeto para la 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.

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 la pregabalina.

Deterioro renal

La depuración de la pregabalina es directamente proporcional a la depuración de creatinina. Además, la pregabalina es removida 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 es necesaria la suplementación de la dosis luego de la hemodiálisis (ver Sección 4.2 Posología y método de administración Tabla 1).

Deterioro hepático

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

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

La depuración de la pregabalina tiende a disminuir con el incremento de la edad. Esta disminución en la depuración oral de la pregabalina es consistente con las disminuciones en la depuración de creatinina asociadas con el incremento 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).

Madres lactantes

La farmacocinética de 150 mg de pregabalina administrada cada 12 horas (dosis diaria de 300 mg) fue evaluada en 10 mujeres lactantes que se encontraban al menos 12 semanas después del parto. La lactancia tuvo poca o ninguna influencia en la farmacocinética de pregabalina. La pregabalina fue excretada en la leche materna con concentraciones en estado estacionario promedio de

aproximadamente el 76% de las del plasma materno. La estimación de la dosis diaria promedio de pregabalina en los niños a partir de la leche materna (suponiendo un consumo medio de leche de 150 mL/kg/día) era 0,31 mg/kg/día, que en una base de mg/kg sería de aproximadamente 7% de la dosis materna.

5.3 Información de seguridad preclínica

En estudios farmacológicos convencionales de seguridad realizados 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 sobre el SNC incluyendo hipoactividad, hiperactividad, y ataxia. Se observó una incidencia aumentada de atrofia retiniana 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.

Teratogenicidad

La 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, la pregabalina indujo toxicidad del desarrollo en las crías de ratas a exposiciones >2 veces la exposición máxima recomendada en humanos.

Mutagenicidad

La 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 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 (respuesta de sobresalto acústico) o 5 veces (aprendizaje/memoria) mayor que la exposición terapéutica en humanos. Respuestas reducidas de alarma acústicas se observaron en ratas juveniles 1-2 semanas después de la exposición a >2 veces que la exposición terapéutica en humanos. Nueve semanas después de la exposición, este efecto no se observó más.

6. DETALLES FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Lactosa monohidratada, almidón de maíz y talco.

6.2 Incompatibilidades

No aplicable.

6.3 Período de validez

No utilizar después de la fecha de vencimiento indicada en el empaque.

6.4 Precauciones especiales de almacenamiento

Mantener a temperatura no mayor a 30°C.

Todo medicamento debe conservarse fuera del alcance de los niños.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Presentaciones comerciales:

LYRICA® 25mg: Caja x 2 blíster de 14 cápsulas c/u + inserto

LYRICA® 50mg: Caja x 2 blíster de 14 cápsulas c/u + inserto

LYRICA® 75mg: Caja x 1, 2 y 4 blíster de 14 cápsulas c/u + inserto

LYRICA® 150mg: Caja x 1, 2 y 4 blíster de 14 cápsulas c/u + inserto

LYRICA® 300mg: Caja x 1, 2 y 4 blíster de 14 cápsulas c/u + inserto

Muestras médicas:

LYRICA® 25mg: Caja x 1 blíster de 2 cápsulas + inserto

LYRICA® 75mg: Caja x 1 blíster de 2 cápsulas + inserto

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna.

Fabricado por: Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH, Freiburg, Alemania.

Importado y distribuido por: Pfizer Cía. Ltda., Quito – Ecuador.

LLD_Ecu_CDSv21.0_26Jun2019_CDSv22.0_10May2021_CDSv23.0_24Sep2021_CDSv24.0_17Dec2021_CDSv25.0_15Feb2022_v1