



LYRICA 300 mg
(Pregabalina)
Cápsula dura

1. NOMBRE DEL PRODUCTO FARMACÉUTICO

LYRICA 300 mg Cápsula dura

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula dura de LYRICA 300 mg contiene: 300 mg de pregabalina.

Excipiente(s) con efecto conocido:

Cada cápsula dura de LYRICA 300 mg contiene 33 mg de lactosa monohidrato.

Para obtener una lista completa de excipientes ver sección 15.1

3. VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Administración oral

4. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula dura

5. INDICACIONES Y USOS

LYRICA está indicado para:

- Tratamiento del dolor neuropático asociado a neuropatía diabética periférica
- Tratamiento de la neuralgia postherpética
- Terapia adyuvante para pacientes adultos con crisis convulsivas parciales
- Tratamiento de la fibromialgia
- Tratamiento del dolor neuropático asociado a lesión de la médula espinal

6. DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

LYRICA es administrado oralmente con o sin alimentos.

Al discontinuar LYRICA, retírela gradualmente durante un mínimo de 1 semana.

6.1 Dolor neuropático asociado a neuropatía diabética periférica

La dosis máxima recomendada de LYRICA es de 100 mg tres veces al día (300 mg/día) en pacientes con depuración de creatinina de al menos 60 mL/min. Comenzar la dosificación con 50 mg tres veces al día (150 mg/día). La dosis se puede incrementar a 300 mg/día durante 1 semana basado en la eficacia y tolerabilidad. Porque LYRICA es eliminado principalmente por excreción renal, ajuste la dosis en pacientes con disminución de la función renal [*ver Dosis y Administración (6.6)*].

A pesar de que LYRICA fue también estudiado a dosis de 600 mg/día, no hay evidencia que esta dosis confiera beneficios adicionales significativos y además es menos tolerable. En vista de que las reacciones adversas son dosis-dependiente, el tratamiento con dosis por encima de 300 mg/día no es recomendable [ver *Reacciones Adversas* (9.1)].

6.2 Neuralgia postherpética

La dosis recomendada de LYRICA es de 75 a 150 mg dos veces al día, o 50 a 100 mg tres veces al día (150 a 300 mg/día) en pacientes con depuración de creatinina de al menos 60 mL/min. Comenzar la dosificación con 75 mg dos veces al día, o 50 mg tres veces al día (150 mg/día). La dosis se puede incrementar a 300 mg/día durante 1 semana basado en la eficacia y tolerabilidad. Porque LYRICA es eliminado principalmente por excreción renal, ajuste la dosis en pacientes con disminución de la función renal [ver *Dosis y Administración* (6.6)].

Los pacientes que no experimenten alivio del dolor suficiente después de 2 a 4 semanas de tratamiento con 300 mg/día, y pueden tolerar LYRICA, podrían ser tratados con dosis de hasta 300 mg dos veces al día, o 200 mg tres veces al día (600 mg/día). En vista de que las reacciones adversas son dosis-dependiente y que la mayor tasa de discontinuación del tratamiento es debido a las reacciones adversas, reserve la dosificación por encima de 300 mg/día para aquellos pacientes que continúen con dolor y toleren la dosis diaria de 300 mg [ver *Reacciones Adversas* (9.1)].

6.3 Terapia adyuvante para pacientes adultos con crisis convulsivas parciales

La dosificación de LYRICA de 150 a 600 mg/día ha demostrado ser eficaz como terapia adyuvante en el tratamiento de crisis convulsivas parciales en adultos. Tanto la eficacia como el perfil de eventos adversos de LYRICA han demostrado ser dosis-dependiente. Administre la dosis total diaria dividida en dos o tres dosis. En general, es recomendado que los pacientes inicien con dosis diaria total no mayor de 150 mg/día (75 mg dos veces al día, o 50 mg tres veces al día). Basado en la respuesta y tolerabilidad individual de cada paciente, la dosis puede ser incrementada a un máximo de 600 mg/día.

Porque LYRICA es eliminado principalmente por excreción renal, ajuste la dosis en pacientes con disminución de la función renal [ver *Dosis y Administración* (6.6)].

El efecto en la tolerabilidad de la dosificación escalonada de LYRICA no se ha estudiado formalmente.

La eficacia de agregar LYRICA en pacientes que reciben gabapentina no ha sido evaluada en estudios clínicos controlados. Consecuentemente, recomendaciones de dosificación para el uso de LYRICA con gabapentina no se pueden dar.

6.4 Tratamiento de la Fibromialgia

La dosis recomendada de LYRICA para fibromialgia es 300 a 450 mg/día. Comenzar la dosificación con 75 mg dos veces al día (150 mg/día). La dosis se puede incrementar a 150 mg dos veces al día (300 mg/día) durante 1 semana basada en la eficacia y tolerabilidad. Los pacientes que no experimenten un beneficio suficiente con 300 mg/día pueden incrementar la dosis a 225 mg dos veces al día (450 mg/día). A pesar de que LYRICA fue también estudiado a dosis de 600 mg/día, no hay evidencia que esta dosis confiera beneficios adicionales significativos y además es menos tolerable. En vista de que las reacciones adversas son dosis-dependiente, el tratamiento con dosis por encima de 450 mg/día no es recomendable [ver *Reacciones Adversas* (9.1)]. Porque LYRICA es eliminado principalmente por excreción renal, ajuste la dosis en pacientes con disminución de la función renal [ver *Dosis y Administración* (6.6)].

6.5 Dolor neuropático asociado a lesión de la médula espinal

El rango de dosis recomendada de LYRICA para el tratamiento de dolor neuropático asociado a lesión de la médula espinal es 150 a 600 mg/día. La dosis recomendada de inicio es 75 mg dos veces al día (150 mg/día). La dosis se puede incrementar a 150 mg dos veces al día (300 mg/día) durante 1 semana basada en la eficacia y tolerabilidad. Los pacientes que no experimenten un beneficio suficiente después de 2 a 3 semanas de tratamiento con 150 mg dos veces al día y toleren LYRICA podrían ser tratados con dosis hasta 300 mg dos veces al día. Porque LYRICA es eliminado

principalmente por excreción renal, ajuste la dosis en pacientes con disminución de la función renal [ver Dosis y Administración (6.6)].

6.6 Pacientes con Falla Renal

En vista de que las reacciones adversas son dosis-dependiente y como LYRICA es eliminada principalmente por excreción renal, ajuste la dosis en pacientes con disminución de la función renal. Basar el ajuste de dosis en pacientes con falla renal en la depuración de creatinina (Depcr), como se indica en la Tabla 1. Para usar esta tabla de dosis, se necesita un estimado de la Depcr en mL/min del paciente. Depcr en mL/min puede ser estimada de la creatinina sérica (mg/dL) usando la ecuación de Cockcroft y Gault:

$$\text{DepCr} = \frac{[140 - \text{edad (años)}] \times \text{peso (kilos)}}{72 \times \text{creatinina sérica (mg/dL)}} \times 0.85 \text{ para pacientes mujeres}$$

Después, consulte la sección de Dosis y Administración para determinar la dosis diaria recomendada basada en la indicación, para un paciente con función renal normal (Depcr mayor o igual a 60 mL/min). Luego, consulte la Tabla 1 para determinar la correspondiente dosis ajustada renal.

(Por ejemplo: Un paciente que comienza la terapia con LYRICA para neuralgia postherpética con función renal normal (Depcr mayor o igual a 60 mL/min) recibe una dosis diaria total de 150 mg/día de pregabalina. Sin embargo, un paciente con falla renal con una Depcr de 50 mL/min podría recibir una dosis diaria de 75 mg/día de pregabalina administrada en dos o tres dosis divididas.)

Para pacientes sometidos a hemodiálisis, se debe ajustar la dosis diaria de pregabalina según su función renal. Adicionalmente a la dosis diaria ajustada, se debe administrar de forma inmediata una dosis suplementaria después de cada sesión de 4 horas de hemodiálisis (véase Tabla 1).

Tabla 1. Ajuste de dosis de pregabalina de acuerdo a la función renal

Depuración de Creatinina (Depcr) (mL/min)	Dosis Diaria Total de Pregabalina (mg/día)*				Régimen de Dosificación
≥ 60	150	300	450	600	BID o TID
30-60	75	150	225	300	BID o TID
15-30	25-50	75	100-150	150	QD o BID
< 15	25	25-50	50-75	75	QD
Dosis suplementaria después de la hemodiálisis (mg)†					
Pacientes en el régimen de 25 mg QD: tomar una dosis suplementaria de 25 mg o 50 mg					
Pacientes en el régimen de 25-50 mg QD: tomar una dosis suplementaria de 50 mg o 75 mg					
Pacientes en el régimen de 50-75 mg QD: tomar una dosis suplementaria de 75 mg o 100 mg					
Pacientes en el régimen de 75 mg QD: tomar una dosis suplementaria de 100 mg o 150 mg					

TID = Tres veces al día; BID = Dos veces al día; QD = Cada día.

* La dosis diaria total (mg/día) se debe dividir como se indica en el régimen de dosis para obtener los mg/dosis adecuados.

† La dosis suplementaria es una única dosis adicional.

7. CONTRAINDICACIONES

LYRICA está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad conocida a pregabalina o alguno de sus componentes. Angioedema y reacciones de hipersensibilidad han sucedido en pacientes que reciben terapia con pregabalina.

8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

8.1 Angioedema

Durante el periodo post-comercialización se han notificado casos de angioedema durante el periodo inicial y crónico del tratamiento con LYRICA. Síntomas específicos incluyen tumefacción del rostro, boca (lengua, labios y encías), y cuello (garganta y laringe). Ha habido reportes de riesgo de angioedema con compromiso respiratorio que requiere tratamiento de emergencia. Descontinuar LYRICA inmediatamente en pacientes con estos síntomas.

Tenga precaución cuando se prescriba LYRICA a los pacientes que han sufrido un episodio previo de angioedema. Además, pacientes que toman otras drogas asociadas con angioedema (ejemplo: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina [ACE-inhibidores]) pueden estar en mayor riesgo de desarrollar angioedema.

8.2 Hipersensibilidad

Durante el periodo de post-comercialización se han notificado casos de hipersensibilidad en pacientes poco después de haber iniciado el tratamiento con LYRICA. Reacciones adversas incluyen enrojecimiento de la piel, ampollas, urticaria, rash, disnea, y sibilancias. Descontinuar LYRICA inmediatamente en pacientes con estos síntomas.

8.3 Retiro de fármacos antiepilépticos (AEDs)

Como con todos los AEDs, retire LYRICA gradualmente para minimizar el efecto potencial de incremento en la frecuencia de convulsiones en pacientes con desordenes convulsivos. Si LYRICA es descontinuado, retire la droga gradualmente por al menos una semana.

8.4 Ideación y comportamiento suicida

Fármacos antiepilépticos (AEDs), incluido LYRICA, aumentan el riesgo de pensamientos o comportamiento suicida en pacientes que toman estas drogas por alguna indicación. Monitorizar a los pacientes tratados con cualquier AED para alguna indicación para monitorizar la aparición o empeoramiento de la depresión, pensamientos o comportamiento suicida, y/o algún cambio inusual de humor o comportamiento.

La revisión de 199 estudios clínicos controlados con placebo (mono- y terapia adyuvante) de 11 diferentes AEDs demostró que los pacientes randomizados a uno de los AEDs tienen aproximadamente dos veces el riesgo (Riesgo Relativo ajustado 1.8, 95% CI: 1.2, 2.7) de pensamiento o comportamiento suicida comparado con los pacientes que recibían placebo. En estos estudios, con una media de duración del tratamiento de 12 semanas, la tasa de incidencia estimada para comportamiento o ideación suicida entre los 27,863 pacientes tratados con AED fue de 0.43%, comparado con 0.24% entre los 16,029 pacientes tratados con placebo, representando un aumento de aproximadamente un caso de pensamiento o comportamiento suicida para cada 530 pacientes tratados. Hubo cuatro suicidios en los pacientes tratados en los estudios y uno en los pacientes tratados con placebo, pero el número es muy pequeño para poder tomar alguna conclusión acerca del efecto suicida de la droga.

El riesgo aumentado de pensamientos o comportamiento suicida con AEDs fue observado tan pronto como una semana después de iniciado el tratamiento con AEDs y persistió durante la evaluación del tratamiento. Dado que la mayoría de los estudios incluidos en el análisis no duraron más de 24 semanas, el riesgo de pensamientos o comportamiento suicida después de las 24 semanas no pudo ser evaluado.

El riesgo de pensamientos o comportamiento suicida fue generalmente consistente entre las drogas analizadas. Los hallazgos de aumento en el riesgo con EADs de variados mecanismos de acción y amplio rango de indicaciones sugieren que el riesgo aplica para todos los AEDs usados para cualquier indicación. El riesgo no varía substancialmente con la edad (5-100 años) en el análisis de los estudios clínicos.

La Tabla 2 muestra el riesgo absoluto y relativo por indicación para todos los AEDs evaluados.

Tabla 2. Riesgo por indicación para drogas antiepilépticas del análisis

Indicación	Pacientes tratados con placebo con eventos por 1000 pacientes	Pacientes tratados con droga con eventos por 1000 pacientes	Riesgo relativo: Incidencia de eventos en pacientes tratados con droga/incidencia en pacientes tratados con placebo	Diferencia de riesgo: pacientes tratados con droga adicionales con eventos por 1000 pacientes
Epilepsia	1.0	3.4	3.5	2.4
Psiquiátrico	5.7	8.5	1.5	2.9
Otro	1.0	1.8	1.9	0.9
Total	2.4	4.3	1.8	1.9

El riesgo relativo para pensamientos o comportamiento suicida fue mayor en los estudios clínicos para epilepsia que en los estudios clínicos psiquiátricos o con otras condiciones, pero la diferencia de riesgos absolutos fueron similares para epilepsia e indicaciones psiquiátricas.

Cualquiera que considere prescribir LYRICA o cualquier otro AED debe balancear entre el riesgo de pensamientos o comportamiento suicida con el riesgo de la enfermedad no tratada. La epilepsia y muchas otras enfermedades donde los AEDs son prescritos son por sí solas asociadas con morbilidad y mortalidad y un riesgo aumentado de pensamientos y comportamiento suicida. Si es que aparecen pensamientos y comportamiento suicida durante el tratamiento, el médico debe tener en cuenta que la aparición de estos síntomas en cualquier paciente puede estar relacionada con la enfermedad que se está tratando.

Informar a los pacientes, sus cuidadores y familias que LYRICA y otros AEDs incrementan el riesgo de pensamientos y comportamiento suicida, e informar sobre la necesidad de estar alerta ante la aparición o empeoramiento de los signos y síntomas de la depresión, cualquier cambio inusual en el estado de ánimo o el comportamiento, o el surgimiento de pensamientos, comportamiento suicida, o pensamientos de autolesiones. Informe estos comportamientos de interés inmediatamente a los profesionales de la salud.

8.5 Edema periférico

El tratamiento con LYRICA puede causar edema periférico. En estudios a corto plazo de pacientes sin enfermedad cardíaca o enfermedad vascular periférica clínicamente significativas, no hubo asociación aparente entre el edema periférico y complicaciones cardiovasculares como hipertensión o falla cardíaca congestiva. El edema periférico no fue asociado con cambios de laboratorios sugestivos de deterioro renal o de la función hepática.

En estudios clínicos controlados la incidencia de edema periférico fue de 6% en el grupo de LYRICA comparado con 2% del grupo placebo. En estudios controlados, 0.5% de los pacientes con LYRICA y 0.2% de los pacientes con placebo abandonaron la medicación debido a un edema periférico.

Mayor frecuencia de aumento de peso y edema periférico fue observado en pacientes que recibieron ambos, LYRICA y un agente antidiabético tiazolidindiona comparado con los pacientes que recibieron una de ellas por separado. La mayoría de pacientes que recibieron un agente antidiabético tiazolidindiona en la base de datos de seguridad participaron en estudios de dolor asociado a neuropatía diabética periférica. En esta población, el edema periférico fue reportado en un 3% (2/60) de los pacientes que recibieron un agente antidiabético tiazolidindiona sólo, 8% (69/859) de los pacientes tratados con LYRICA solo, y 19% (23/120) de los pacientes que recibieron ambos LYRICA y un agente antidiabético tiazolidindiona. Del mismo modo, el aumento de peso fue reportado en 0% (0/60) en los pacientes con tiazolidindiona sola; 4% (35/859) de pacientes con LYRICA sola; y 7.5% (9/120) de pacientes con ambas drogas.

Como la clase de antidiabético tiazolidindiona puede causar aumento de peso y/o retención de fluidos, tener cuidado cuando se co-administra LYRICA y estos agentes por la posibilidad de producir o exacerbar una falla cardíaca.

Dado que existe limitada información sobre pacientes con falla cardíaca congestiva con New York Heart Association (NYHA) estatus cardíaco Clase III o IV, tener cuidado cuando se usa LYRICA en estos pacientes.

8.6 Mareos y somnolencia

LYRICA puede causar mareos y somnolencia. Informar a los pacientes que LYRICA está asociada a mareos y somnolencia lo cual puede perjudicar sus habilidades para realizar tareas como conducir u operar maquinaria.

En los estudios clínicos controlados de LYRICA, los mareos fueron experimentados por un 30% de los pacientes tratados con LYRICA comparado con 8% de los pacientes tratados con placebo; la somnolencia fue experimentada por un 23% de los pacientes tratados con LYRICA comparado con 8% de los pacientes tratados con placebo. Los mareos y la somnolencia generalmente empezaron rápidamente después de iniciar la terapia con LYRICA y ocurrió con mayor frecuencia a dosis mayores. Los mareos y la somnolencia fueron las reacciones adversas más frecuentes que condujeron a abandono del tratamiento (4% cada una) en los estudios clínicos. En los pacientes tratados con LYRICA que reportaron estas reacciones adversas en los estudios clínicos de corto plazo, las náuseas persistieron hasta la última dosis en el 30% y la somnolencia persistió hasta la última dosis en el 42% de los pacientes [*ver Interacciones Medicamentosas (10)*].

8.7 Aumento de peso

El tratamiento con LYRICA puede causar aumento de peso. En los estudios clínicos con LYRICA de hasta 14 semanas, se observó un aumento del 7% o más por encima del peso inicial en el 9% de los pacientes tratados con LYRICA y el 2% de los pacientes tratados con placebo. Pocos pacientes tratados con LYRICA (0,3%) se retiraron de los estudios controlados debido al aumento de peso. El aumento de peso asociado con LYRICA fue relacionado con la dosis y la duración de la exposición, pero no parece estar asociada con el IMC basal, sexo o edad. El aumento de peso no se limitó a los pacientes con edema [*ver Advertencias y Precauciones (8.5)*].

Aunque el aumento de peso no se asoció con cambios clínicamente importantes en la presión arterial en estudios controlados a corto plazo, los efectos cardiovasculares a largo plazo del aumento de peso asociado con LYRICA se desconocen.

Entre los pacientes diabéticos tratados con LYRICA ganaron un promedio de 1.6 kg (rango: -16 a 16 kg), en comparación con un promedio de 0.3 kg (rango: -10 a 9 kg) de aumento de peso en los pacientes tratados con placebo. En una cohorte de 333 pacientes diabéticos que recibieron LYRICA durante al menos 2 años, la ganancia de peso promedio fue de 5,2 kg.

Si bien los efectos del aumento de peso asociado a LYRICA en el control glicémico no se han evaluado sistemáticamente, en ensayos clínicos controlados abiertos y de largo plazo con los pacientes diabéticos, el tratamiento con LYRICA no parece estar asociado con la pérdida de control de la glicemia (medida por HbA_{1C}).

8.8 Descontinuación rápida o abrupta

Después de la descontinuación rápida o abrupta LYRICA, algunos pacientes informaron de síntomas como insomnio, náuseas, dolor de cabeza, ansiedad, hiperhidrosis, y diarrea. Descontinúe LYRICA gradualmente durante un mínimo de 1 semana en lugar de retirar el fármaco bruscamente.

8.9 Potencial tumorigénico

En estudios estándar preclínicos *in vivo* de carcinogénesis de LYRICA, una inesperada alta incidencia de hemangiosarcoma fue identificado en dos cepas diferentes de ratones. La importancia clínica de este hallazgo es desconocida. La experiencia clínica con LYRICA durante el desarrollo previo a la comercialización no proporciona los recursos para evaluar su potencial para inducir tumores en humanos.

En los estudios clínicos en diferentes poblaciones de pacientes, que comprenden 6396 paciente-años de exposición, en pacientes mayores de 12 años de edad, se reportaron casos nuevos o empeoramiento de tumores preexistentes en 57 pacientes. Sin el conocimiento de la incidencia de fondo y recurrencia en poblaciones similares no tratados con LYRICA, es imposible saber si la incidencia observada en estas cohortes es o no afectada por el tratamiento.

8.10 Efectos oftalmológicos

En estudios controlados, una mayor proporción de pacientes tratados con LYRICA informó visión borrosa (7%) comparado con los pacientes tratados con placebo (2%), la cual se resolvió en la mayoría de los casos con la continuación de la dosificación. Menos del 1% de los pacientes interrumpió el tratamiento con LYRICA debido a eventos relacionados con la visión (visión borrosa principalmente).

Pruebas oftalmológicas prospectivamente planeadas, incluyendo pruebas de agudeza visual, pruebas de campos visuales formal y examen del fondo de ojo dilatado, fueron llevadas a cabo en más de 3600 pacientes. En estos pacientes, la agudeza visual se redujo en 7% de los pacientes tratados con LYRICA, y en 5% de los pacientes tratados con placebo. Se detectaron alteraciones del campo visual en un 13% de los tratados con LYRICA, y un 12% de los pacientes tratados con placebo. Cambios fundoscópicos fueron observados en el 2% de los tratados con LYRICA y 2% de los pacientes tratados con placebo.

Aunque la importancia clínica de los hallazgos oftalmológicos es desconocida, informar a los pacientes que notifiquen a su médico si se producen cambios en la visión. Si la alteración de la visión persiste, considere una evaluación adicional. Considere la posibilidad de una evaluación más frecuente para los pacientes que ya están bajo vigilancia constante de enfermedades oculares.

8.11 Elevación de la creatina quinasa

El tratamiento con LYRICA se asoció con elevaciones de la creatina quinasa. Los cambios medios de la creatina quinasa desde el inicio hasta el valor máximo fueron 60 U/L para los pacientes tratados con LYRICA y 28 U/L para los pacientes tratados con placebo. En todos los estudios controlados a través de varias poblaciones de pacientes, el 1,5% de los pacientes con LYRICA y el 0,7% de los pacientes tratados con placebo tuvieron un valor de creatina quinasa, de al menos, tres veces el límite superior normal. Tres sujetos tratados con LYRICA reportaron rhabdomiólisis en los estudios clínicos en pre-comercialización. La relación entre estos eventos de miopatía y LYRICA no se entienden por completo, porque los casos han documentado factores que podrían haber causado o contribuido a estos acontecimientos. Indique a los pacientes que comuniquen rápidamente cualquier dolor muscular inexplicable, sensibilidad, o debilidad, especialmente si estos síntomas musculares son acompañados por malestar o fiebre. Descontinúe el tratamiento con LYRICA ante el diagnóstico o sospecha de miopatía o si se produce un notable aumento de los niveles de creatina quinasa.

8.12 Conteo bajo de plaquetas

El tratamiento con LYRICA se asoció a una disminución en el recuento de plaquetas. Los sujetos tratados con LYRICA experimentaron una disminución media máxima en el recuento de plaquetas de $20 \times 10^3/\mu\text{L}$, en comparación con $11 \times 10^3/\mu\text{L}$ en los pacientes tratados con placebo. En la base de datos general de los ensayos controlados, el 2% de los pacientes tratados con placebo y el 3% de los pacientes tratados con LYRICA experimentaron una disminución potencialmente clínica significativa en las plaquetas, que se define como el 20% por debajo del valor de referencia y menos de $150 \times 10^3/\mu\text{L}$. Sólo un sujeto tratado con LYRICA desarrolló trombocitopenia grave con un recuento de plaquetas inferior a $20 \times 10^3/\mu\text{L}$. En los estudios controlados aleatorios, LYRICA no se asoció con un aumento de las reacciones adversas relacionadas con sangrado.

8.13 Prolongación del intervalo PR

El tratamiento con LYRICA se asoció con una prolongación del intervalo PR. En el análisis de los datos de estudios clínicos con ECG, el aumento medio del intervalo PR fue de 3-6 mseg con LYRICA a dosis mayor o igual a 300 mg/día. Esta diferencia de cambios promedio no se asoció con un mayor riesgo de aumento de PR mayor o igual a 25%

del valor basal, un aumento del porcentaje de sujetos en tratamiento PR superior a 200 mseg, o un aumento del riesgo de reacciones adversas de bloque AV de segundo o tercer grado.

El análisis de los subgrupos no identificó un mayor riesgo de prolongación del PR en pacientes con prolongación basal del PR o en pacientes en tratamiento con otros medicamentos que prolongan PR. Sin embargo, estos análisis no pueden considerarse definitivos debido al número limitado de pacientes en estas categorías.

9. REACCIONES ADVERSAS

9.1 Experiencia de estudios clínicos

Dado que los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones muy variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas en los ensayos clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

En todos los ensayos controlados y no controlados a través de diversas poblaciones de pacientes durante el desarrollo previo a la comercialización de LYRICA, más de 10,000 pacientes han recibido LYRICA. Aproximadamente 5000 pacientes fueron tratados durante 6 meses o más, más de 3100 pacientes fueron tratados durante 1 año o más, y más de 1400 pacientes fueron tratados durante al menos 2 años.

Las reacciones adversas más comunes que provocaron la discontinuación en todos los estudios clínicos controlados previos a la comercialización

En los ensayos controlados previos a la comercialización de todas las poblaciones combinadas, el 14% de los pacientes tratados con LYRICA y el 7% de los pacientes tratados con placebo discontinuaron prematuramente el tratamiento debido a reacciones adversas. En el grupo tratado con LYRICA, las reacciones adversas que con mayor frecuencia provocaron discontinuación fueron mareos (4%) y somnolencia (4%). En el grupo placebo, el 1% de los pacientes se retiraron debido a los mareos y menos del 1% se retiró debido a la somnolencia. Otras reacciones adversas que llevaron a la discontinuación del tratamiento en los ensayos controlados, con mayor frecuencia en el grupo de LYRICA comparado con el grupo placebo fueron: ataxia, confusión, astenia, pensamiento anormal, visión borrosa, falta de coordinación y edema periférico (1% cada uno).

Las reacciones adversas más comunes en todos los estudios clínicos controlados previos a la comercialización

En los ensayos controlados previos a la comercialización de todas las poblaciones de pacientes combinados, mareos, somnolencia, boca seca, edema, visión borrosa, aumento de peso, y "pensamiento anormal" (principalmente dificultades de concentración/atención) fueron más comúnmente reportados por los pacientes tratados con LYRICA que los tratados con placebo (mayor o igual al 5% y dos veces la tasa de lo observado para el grupo placebo).

Estudios controlados con dolor neuropático asociado a neuropatía diabética periférica

Las reacciones adversas que provocaron la discontinuación

En ensayos clínicos en pacientes con dolor neuropático asociado a neuropatía diabética periférica, el 9% de los pacientes tratados con LYRICA y el 4% de los pacientes tratados con placebo discontinuaron prematuramente el tratamiento debido a reacciones adversas. En el grupo tratado con LYRICA, las razones más comunes de discontinuación debida a reacciones adversas fueron mareos (3%) y somnolencia (2%). En comparación, menos del 1% de los pacientes con placebo se retiraron debido a mareos y somnolencia. Otras razones para la discontinuación en los ensayos, que se producen con mayor frecuencia en el grupo de LYRICA que en el grupo placebo, fueron astenia, confusión, y edema periférico. Cada uno de estos acontecimientos llevó a la discontinuación en aproximadamente el 1% de los pacientes.

Las reacciones adversas más comunes

La Tabla 3 enumera todas las reacciones adversas, independientemente de la causalidad, que se produjeron mayor o igual al 1% de los pacientes con dolor neuropático asociado a neuropatía diabética en el grupo combinado con LYRICA para los que la incidencia fue mayor en este grupo de LYRICA combinada versus el grupo placebo. La mayoría de los pacientes tratados con pregabalina en estudios clínicos tuvieron reacciones adversas con una intensidad máxima de "leve" o "moderada".

Tabla 3. Incidencia de reacciones adversas emergentes del tratamiento en ensayos controlados en el dolor neuropático asociado a neuropatía diabética periférica (eventos en al menos 1% de todos los pacientes tratados con LYRICA y al menos numéricamente más en todo LYRICA que en el grupo placebo)

Sistema Término preferido	75 mg/día [N=77] %	150 mg/día [N=212] %	300 mg/día [N=321] %	600 mg/día [N=369] %	Todos PGB* [N=979] %	Placebo [N=459] %
Cuerpo completo						
Astenia	4	2	4	7	5	2
Daño accidental	5	2	2	6	4	3
Dolor lumbar	0	2	1	2	2	0
Dolor torácico	4	1	1	2	2	1
Edema facial	0	1	1	2	1	0
Sistema Digestivo						
Boca seca	3	2	5	7	5	1
Estreñimiento	0	2	4	6	4	2
Flatulencia	3	0	2	3	2	1
Desordenes metabólicos y nutricionales						
Edema periférico	4	6	9	12	9	2
Aumento de peso	0	4	4	6	4	0
Edema	0	2	4	2	2	0
Hipoglicemia	1	3	2	1	2	1
Sistema Nervioso						
Mareos	8	9	23	29	21	5
Somnolencia	4	6	13	16	12	3
Neuropatía	9	2	2	5	4	3
Ataxia	6	1	2	4	3	1
Vértigo	1	2	2	4	3	1
Confusión	0	1	2	3	2	1
Euforia	0	0	3	2	2	0
Descoordinación	1	0	2	2	2	0
Pensamiento anormal†	1	0	1	3	2	0
Temblor	1	1	1	2	1	0
Trastornos de la marcha	1	0	1	3	1	0
Amnesia	3	1	0	2	1	0
Nerviosismo	0	1	1	1	1	0
Sistema Respiratorio						
Disnea	3	0	2	2	2	1
Sentidos especiales						
Visión borrosa‡	3	1	3	6	4	2
Visión anormal	1	0	1	1	1	0

* PGB: pregabalina

† Pensamiento anormal consiste principalmente en eventos relacionados con dificultad de concentración/atención, pero también incluye los eventos relacionados con la cognición, problemas de lenguaje y lentitud de pensamiento.

‡ Términos del investigador; término del glosario es la ambliopía.

Estudios controlados en Neuralgia Postherpética

Reacciones adversas que provocaron la discontinuación

En los ensayos clínicos en pacientes con neuralgia postherpética, el 14% de los pacientes tratados con LYRICA y el 7% de los pacientes tratados con placebo discontinuaron prematuramente el tratamiento debido a reacciones adversas. En el grupo de tratamiento con LYRICA, las razones más comunes de discontinuación debida a reacciones adversas fueron mareos (4%) y somnolencia (3%). En comparación, menos de 1% de los pacientes con placebo discontinuaron debido a mareos y somnolencia. Otras razones para la discontinuación en los ensayos, que ocurrieron con mayor frecuencia en el grupo de LYRICA que en el grupo placebo, fueron confusión (2%), así como edema periférico, astenia, ataxia y trastornos de la marcha (1% cada uno).

Reacciones adversas más comunes

La Tabla 4 enumera todas las reacciones adversas, independientemente de la causalidad, que se produjeron en mayor o igual al 1% de los pacientes con dolor neuropático asociado a neuralgia postherpética en el grupo combinado LYRICA para los que la incidencia fue mayor en este grupo de LYRICA combinada que en el grupo de placebo. Además, se incluyó un evento, incluso si la incidencia en el grupo total de LYRICA no es mayor que en el grupo de placebo, si la incidencia del evento en el grupo de 600 mg/día es más del doble que en el grupo placebo. La mayoría de los pacientes tratados con pregabalina en estudios clínicos tuvieron reacciones adversas con una intensidad máxima de "leve" o "moderada". En general, el 12,4% de todos los pacientes tratados con pregabalina y el 9,0% de todos los pacientes tratados con placebo tuvieron al menos un evento severo, mientras que el 8% de los pacientes tratados con pregabalina y el 4,3% de los pacientes tratados con placebo presentaron al menos un evento adverso severo relacionado con el tratamiento.

Tabla 4. Incidencia de reacciones adversas emergentes del tratamiento en ensayos controlados en el dolor neuropático asociado a neuralgia postherpética (eventos en al menos 1% de todos los pacientes tratados con LYRICA y al menos numéricamente más en LYRICA que en el grupo placebo)

Sistema Término preferido	75 mg/día [N=84] %	150 mg/día [N=302] %	300 mg/día [N=312] %	600 mg/día [N=154] %	Todos PGB* [N=852] %	Placebo [N=398] %
Cuerpo completo						
Infección	14	8	6	3	7	4
Cefalea	5	9	5	8	7	5
Dolor	5	4	5	5	5	4
Lesión accidental	4	3	3	5	3	2
Síndrome gripal	1	2	2	1	2	1
Edema facial	0	2	1	3	2	1
Sistema Digestivo						
Boca seca	7	7	6	15	8	3
Estreñimiento	4	5	5	5	5	2
Flatulencia	2	1	2	3	2	1
Vómitos	1	1	3	3	2	1
Desordenes metabólicos y nutricionales						
Edema periférico	0	8	16	16	12	4
Aumento de peso	1	2	5	7	4	0
Edema	0	1	2	6	2	1
Sistema musculoesquelético						
Miastenia	1	1	1	1	1	0
Sistema Nervioso						
Mareos	11	18	31	37	26	9

Somnolencia	8	12	18	25	16	5
Ataxia	1	2	5	9	5	1
Trastornos de la marcha	0	2	4	8	4	1
Confusión	1	2	3	7	3	0
Pensamiento anormal [†]	0	2	1	6	2	2
Descoordinación	2	2	1	3	2	0
Amnesia	0	1	1	4	2	0
Trastorno del habla	0	0	1	3	1	0
Sistema Respiratorio						
Bronquitis	0	1	1	3	1	1
Sentidos especiales						
Visión borrosa [‡]	1	5	5	9	5	3
Diplopia	0	2	2	4	2	0
Visión anormal	0	1	2	5	2	0
Desordenes del ojo	0	1	1	2	1	0
Sistema urogenital						
Incontinencia urinaria	0	1	1	2	1	0

* PGB: pregabalina

† Pensamiento anormal consiste principalmente en eventos relacionados con dificultad de concentración/atención, pero también incluye los eventos relacionados con la cognición, problemas de lenguaje y lentitud de pensamiento.

‡ Términos del investigador; término del glosario es la ambliopía.

Estudios complementarios controlados en la terapia adyuvante en pacientes adultos con crisis convulsivas parciales

Reacciones adversas que provocaron la discontinuación

Aproximadamente el 15% de los pacientes tratados con LYRICA y el 6% de los pacientes tratados con placebo en los ensayos complementarios en epilepsia descontinuaron prematuramente el tratamiento debido a reacciones adversas. En el grupo tratado con LYRICA, las reacciones adversas que con más frecuencia llevaron a discontinuación fueron mareos (6%), ataxia (4%) y somnolencia (3%). En comparación, menos del 1% de los pacientes en el grupo de placebo descontinuaron debido a cada uno de estos eventos. Otras reacciones adversas que llevaron a la discontinuación de al menos 1% de los pacientes en el grupo de LYRICA y por lo menos dos veces más frecuentemente en comparación con el grupo placebo fueron: astenia, diplopía, visión borrosa, pensamiento anormal, náuseas, temblor, vértigo, dolor de cabeza y confusión (donde cada uno provocó discontinuación en el 2% o menos de los pacientes).

Reacciones adversas más comunes

La Tabla 5 enumera todas las reacciones adversas relacionadas con la dosis que se producen en al menos un 2% de todos los pacientes tratados con LYRICA. Dosis-relacionados se definió como la incidencia de los eventos adversos en el grupo de 600 mg/día fuera de al menos 2% mayor que las tasas de los grupos placebo y 150 mg/día. En estos estudios, 758 pacientes recibieron LYRICA y 294 pacientes recibieron placebo durante 12 semanas. Dado que los pacientes también fueron tratados con 1 a 3 otros fármacos antiepilépticos, no es posible determinar si las siguientes reacciones adversas se pueden atribuir sólo a LYRICA, o la combinación de LYRICA y otros fármacos antiepilépticos. La mayoría de los pacientes tratados con pregabalina en estudios clínicos tuvieron reacciones adversas con una intensidad máxima de "leve" o "moderada".

Tabla 5. Incidencia de reacciones adversas dosis-dependientes emergentes del tratamiento en ensayos controlados en la terapia adyuvante para los pacientes adultos con crisis convulsivas parciales (eventos en al menos un 2% de todos los pacientes tratados con LYRICA y reacción adversa en el grupo de 600 mg/día fue de al menos el 2% la tasa en los grupos placebo y 150 mg/día)

Sistema Término preferido	150 mg/d [N=185]	300 mg/d [N=90]	600 mg/d [N=395]	Todos PGB* [N=670] [†]	Placebo [N=294]
------------------------------	---------------------	--------------------	---------------------	---------------------------------------	--------------------

	%	%	%	%	%
Cuerpo completo					
Lesión accidental	7	11	10	9	5
Dolor	3	2	5	4	3
Sistema Digestivo					
Apetito aumentado	2	3	6	5	1
Boca seca	1	2	6	4	1
Estreñimiento	1	1	7	4	2
Desordenes metabólicos y nutricionales					
Aumento de peso	5	7	16	12	1
Edema periférico	3	3	6	5	2
Sistema Nervioso					
Mareos	18	31	38	32	11
Somnolencia	11	18	28	22	11
Ataxia	6	10	20	15	4
Temblor	3	7	11	8	4
Pensamiento anormal [‡]	4	8	9	8	2
Amnesia	3	2	6	5	2
Trastorno del habla	1	2	7	5	1
Descoordinación	1	3	6	4	1
Trastornos de la marcha	1	3	5	4	0
Contracciones	0	4	5	4	1
Confusión	1	2	5	4	2
Mioclonus	1	0	4	2	0
Sentidos especiales					
Visión borrosa [§]	5	8	12	10	4
Diplopia	5	7	12	9	4
Visión anormal	3	1	5	4	1

* PGB: pregabalina

† Se excluyen los pacientes que recibieron la dosis de 50 mg en el Estudio E1.

‡ Pensamiento anormal consiste principalmente en eventos relacionados con dificultad de concentración/atención, pero también incluye los eventos relacionados con la cognición, problemas de lenguaje y lentitud de pensamiento.

§ Términos del investigador; término del glosario es la ambliopía.

Estudios controlados con fibromialgia

Las reacciones adversas que provocaron discontinuación

En los ensayos clínicos de los pacientes con fibromialgia, el 19% de los pacientes tratados con pregabalina (150-600 mg/día) y el 10% de los pacientes tratados con placebo discontinuó prematuramente el tratamiento debido a reacciones adversas. En el grupo tratado con pregabalina, las razones más comunes de discontinuación debida a reacciones adversas fueron mareos (6%) y somnolencia (3%). En comparación, menos del 1% de los pacientes tratados con placebo discontinuaron el tratamiento debido a mareos y somnolencia. Otras razones para la discontinuación en los ensayos, que ocurrieron con mayor frecuencia en el grupo tratado con pregabalina que en el grupo con placebo, fueron: fatiga, dolor de cabeza, trastorno del equilibrio y aumento de peso. Cada una de estas reacciones adversas provocó discontinuación del tratamiento en aproximadamente el 1% de los pacientes.

Reacciones adversas más comunes

La Tabla 6 enumera todas las reacciones adversas, independientemente de la causalidad, que ocurren mayor o igual al 2% de los pacientes con fibromialgia del grupo de tratamiento "todo pregabalina", cuya incidencia fue mayor en

comparación con el grupo tratado con placebo. La mayoría de los pacientes tratados con pregabalina en estudios clínicos experimentaron reacciones adversas con una intensidad máxima de "leve" o "moderada".

Tabla 6. Incidencia de reacciones adversas emergentes del tratamiento en ensayos controlados en fibromialgia (eventos en al menos un 2% de todos los pacientes tratados con LYRICA y ocurren con mayor frecuencia en todos los grupo de pregabalina en comparación con el grupo tratado con placebo)

Clase por Sistemas Término preferido	150 mg/d [N=132] %	300 mg/d [N=502] %	450 mg/d [N=505] %	600 mg/día [N=378] %	Todos PGB* [N=1517] %	Placebo [N=505] %
Desórdenes del oído y el laberinto						
Vértigo	2	2	2	1	2	0
Desórdenes del ojo						
Visión borrosa	8	7	7	12	8	1
Desórdenes Gastrointestinales						
Boca seca	7	6	9	9	8	2
Estreñimiento	4	4	7	10	7	2
Vómitos	2	3	3	2	3	2
Flatulencia	1	1	2	2	2	1
Distensión abdominal	2	2	2	2	2	1
Desórdenes generales y condiciones del lugar de administración						
Fatiga	5	7	6	8	7	4
Edema periférico	5	5	6	9	6	2
Dolor torácico	2	1	1	2	2	1
Sensación anormal	1	3	2	2	2	0
Edema	1	2	1	2	2	1
Sensación de embriaguez	1	2	1	2	2	0
Infecciones e infestaciones						
Sinusitis	4	5	7	5	5	4
Investigaciones						
Aumento de peso	8	10	10	14	11	2
Desórdenes del metabolismo y nutricionales						
Apetito aumentado	4	3	5	7	5	1
Retención de líquido	2	3	3	2	2	1
Desórdenes musculoesqueléticos y del tejido conectivo						
Artralgia	4	3	3	6	4	2
Espasmos musculares	2	4	4	4	4	2
Dolor lumbar	2	3	4	3	3	3
Desórdenes del sistema nervioso						
Mareos	23	31	43	45	38	9
Somnolencia	13	18	22	22	20	4
Cefalea	11	12	14	10	12	12
Alteración de la atención	4	4	6	6	5	1
Desórdenes del equilibrio	2	3	6	9	5	0
Alteración de la memoria	1	3	4	4	3	0
Coordinación anormal	2	1	2	2	2	1
Hipoestesia	2	2	3	2	2	1
Letargo	2	2	1	2	2	0
Temblor	0	1	3	2	2	0
Desórdenes psiquiátricos						
Animo eufórico	2	5	6	7	6	1
Estado de confusión	0	2	3	4	3	0

Ansiedad	2	2	2	2	2	1
Desorientación	1	0	2	1	2	0
Depresión	2	2	2	2	2	2
Desórdenes respiratorios, torácicos y mediastinales						
Dolor faringolaríngeo	2	1	3	3	2	2

* PGB: pregabalina

Estudios controlados en dolor neuropático asociado a lesión de la médula espinal

Reacciones adversas que provocaron discontinuación

En los ensayos clínicos de los pacientes con dolor neuropático asociado a lesión de la médula espinal, el 13% de los pacientes tratados con pregabalina y el 10% de los pacientes tratados con placebo discontinuaron el tratamiento prematuramente debido a reacciones adversas. En el grupo de tratamiento con pregabalina, las razones más comunes de discontinuación debido a reacciones adversas fueron somnolencia (3%) y edema (2%). En comparación, ninguno de los pacientes tratados con placebo discontinuaron el tratamiento debido a somnolencia y edema. Otras razones por las cuales discontinuaron el tratamiento en los ensayos, que ocurrieron con mayor frecuencia en el grupo tratado con pregabalina que en el grupo con placebo, fueron fatiga y trastornos del equilibrio. Cada una de estas reacciones adversas llevó a la discontinuación en menos de 2% de los pacientes.

Reacciones adversas más comunes

La Tabla 7 enumera todas las reacciones adversas, independientemente de la causalidad, que se producen mayor que o igual al 2% de los pacientes con dolor neuropático asociado a lesión de la médula espinal en los ensayos controlados. La mayoría de los pacientes tratados con pregabalina en estudios clínicos experimentaron reacciones adversas con una intensidad máxima de "leve" o "moderada".

Tabla 7. Incidencia de reacciones adversas emergentes del tratamiento en ensayos controlados en el dolor neuropático asociado a lesión de la médula espinal (acontecimientos en al menos un 2% de todos los pacientes tratados con LYRICA y se presentaron con mayor frecuencia en todos los grupos de pregabalina en comparación con el grupo tratado con placebo)

Clase por Sistemas Término preferido	PGB* (n=182)	Placebo (N=174)
	%	%
Desórdenes del oído y el laberinto		
Vértigo	2.7	1.1
Desórdenes del ojo		
Visión borrosa	6.6	1.1
Desórdenes gastrointestinales		
Boca seca	11.0	2.9
Estreñimiento	8.2	5.7
Nauseas	4.9	4.0
Vómitos	2.7	1.1
Desórdenes generales y condiciones del lugar de administración		
Fatiga	11.0	4.0
Edema periférico	10.4	5.2
Edema	8.2	1.1
Dolor	3.3	1.1
Infecciones e infestaciones		
Nasofaringitis	8.2	4.6
Investigaciones		
Aumento de peso	3.3	1.1

Aumento de la creatina fosfoquinasa sérica	2.7	0
Desórdenes musculoesqueléticos y del tejido conectivo		
Debilidad muscular	4.9	1.7
Dolor en extremidades	3.3	2.3
Dolor de cuello	2.7	1.1
Dolor lumbar	2.2	1.7
Hinchazón articular	2.2	0
Desórdenes del sistema nervioso		
Somnolencia	35.7	11.5
Mareos	20.9	6.9
Alteración de la atención	3.8	0
Alteración de la memoria	3.3	1.1
Parestesias	2.2	0.6
Desórdenes psiquiátricos		
Insomnio	3.8	2.9
Animo eufórico	2.2	0.6
Desórdenes renales y urinarios		
Incontinencia urinaria	2.7	1.1
Desórdenes de la piel y tejido celular subcutáneo		
Úlcera de decúbito	2.7	1.1
Desórdenes vasculares		
Hipertensión	2.2	1.1
Hipotensión	2.2	0

* PGB: Pregabalina

Otras Reacciones Adversas Observadas Durante los Estudios Clínicos de LYRICA

A continuación hay una lista de reacciones adversas reportadas por pacientes tratados con LYRICA durante todos los estudios clínicos. El listado no incluye los casos que ya han sido listados en las tablas anteriores o en algún otro inserto, esos eventos donde la causa de la droga fue remota, esos eventos que fueron generales y no hubo suficiente información, y otros eventos reportados solo una vez que no tuvieron suficiente probabilidad de ser una amenaza a la vida del paciente.

Los eventos son catalogados por sistemas y listados en orden de frecuencia decreciente de acuerdo a las siguientes definiciones: reacción adversa *frecuente*, son aquellas que ocurren una o más veces en al menos 1/100 pacientes; reacción adversa *infrecuente* son aquellas que ocurren en 1/100 a 1/1000 pacientes; reacciones *raras* son aquellas que ocurren en menos de 1/1000 pacientes. Los eventos de mayor importancia clínica están descritas la sección de *Advertencias y Precauciones (8)*.

El cuerpo como un todo – *Frecuente*: Dolor abdominal, Reacciones Alérgicas, Fiebre, *Infrecuente*: Abscesos, Celulitis, Escalofríos, Malestar, Rigidez del Cuello, Sobredosis, Dolor Pélvico, Reacción de Fotosensibilidad, *Raras*: Reacciones Anafilactoides, Ascitis, Granuloma, Efecto Resaca, Daño Intencional, Fibrosis Retroperitoneal, Shock.

Sistema Cardiovascular – *Infrecuente*: Trombosis profunda, Falla cardíaca, Hipotensión, Hipotensión postural, Desorden vascular de la retina, Síncope; *Raras*: Depresión de ST, Fibrilación Ventricular.

Sistema Digestivo – *Frecuente*: Gastroenteritis, Incremento de Apetito; *Infrecuente*: Colecistitis, Colelitiasis, Colitis, Disfagia, Esófagitis, Gastritis, Hemorragia Gastrointestinal, Melena, Ulceración de la boca, Pancreatitis, Hemorragia Rectal, Edema de Lengua; *Raras*: Estomatitis Aftosa, Úlcera Esofágica, Absceso Periodontal.

Sistema Hemático y Linfático – *Frecuente*: Equimosis; *Infrecuente*: Anemia, Eosinofilia, Anemia Hipocrómica, Leucocitosis, Leucopenia, Linfadenopatía, Trombocitopenia; *Raras*: Mielofibrosis, Policitemia, Disminución de la protrombina, Púrpura, Trombocitopenia.

Trastornos metabólicos y nutricionales - *Raras*: Disminución de la tolerancia a la glucosa, Urato Cristaluria.

Sistema Musculoesquelético - *Frecuentes*: Artralgia, Calambres en las piernas, Mialgia, Miastenia; *Infrecuentes*: Artrosis, *Raras*: Condrodistrofia, Espasmo generalizado.

Sistema Nervioso - *Frecuentes*: Ansiedad, Despersonalización, Hipertonía, Hipoestesia, Disminución de la libido, Nistagmo, Parestesia, Sedación, Estupor, Contracciones; *Infrecuentes*: Sueños anormales, Agitación, Apatía, Afasia, Parestesia peribucal, Disartria, Alucinaciones, Hostilidad, Hiperalgesia, Hiperestesia, Hiperkinesia, Hipocinesia, Hipotonía, Aumento de la libido, Mioclono, Neuralgia, *Rare*: Adicción, Síndrome cerebeloso, Rigidez en rueda dentada, Coma, Delirio, Delusiones, Disautonomía, Discinesia, Distonía, Encefalopatía, Síndrome extrapiramidal, Síndrome de Guillain-Barré, Hipoalgesia, Hipertensión intracraneal, Reacción maniaca, Reacción paranoide, Neuritis periférica, Trastorno de personalidad, Depresión psicótica, Reacción esquizofrénica, Trastorno del sueño, Tortícolis, Trismo.

Sistema respiratorio - *Raras*: Apnea, Atelectasia, Bronquiolitis, Hipo, Laringismo, Edema pulmonar, Fibrosis pulmonar, Bostezo.

Piel y anexos - *Frecuente*: Prurito, *Infrecuentes*: Alopecia, Piel seca, Eczema, Hirsutismo, Úlcera cutánea, Urticaria, Erupción Vesiculoampollosa; *Raras*: Angioedema, Dermatitis exfoliativa, Dermatitis liquenoide, Melanosis, Alteraciones de las uñas, Erupción petequiral, Erupción purpúrica, Erupción pustulosa, Atrofia de la piel, Necrosis de la piel, Nódulos cutáneos, Síndrome de Stevens-Johnson, Nódulos subcutáneos.

Órganos de los sentidos - *Frecuentes*: Conjuntivitis, Diplopía, Otitis media, Tinnitus, *Infrecuentes*: Anomalia de acomodación, Blefaritis, Ojo seco, Hemorragia ocular, Hiperacusia, Fotofobia, Edema de retina, Pérdida del gusto, Alteración del gusto, *Raras*: Anisocoria, Ceguera, Úlcera corneal, Exoftalmos, Parálisis extraocular, Iritis, Queratitis, Queratoconjuntivitis, Miosis, Midriasis, Ceguera nocturna, Oftalmoplejía, Atrofia óptica, Papiledema, Parosmia, Ptosis, Uveitis.

Sistema Urogenital - *Frecuente*: Anorgasmia, Impotencia, Frecuencia urinaria, Incontinencia urinaria; *Infrecuente*: Eyaculación anormal, Albuminuria, Amenorrea, Dismenorrea, Disuria, Hematuria, Cálculos renales, Leucorrea, Menorragia, Metrorragia, Nefritis, Oliguria, Retención urinaria, Orina anormal; *Raras*: Insuficiencia renal aguda, Balanitis, Neoplasia vesical, Cervicitis, Dispareunia, Epididimitis, Lactancia femenina, Glomerulitis, Trastorno ovárico, Pielonefritis.

Comparación de Género y Raza

El perfil de acontecimientos adversos en general de la pregabalina fue similar entre hombres y mujeres. No hay datos suficientes para apoyar una declaración con respecto a la distribución de los informes de experiencias adversas por la raza.

9.2. Experiencia Post-comercialización

Las siguientes reacciones adversas han sido identificadas durante el uso posterior de LYRICA. Debido a que estas reacciones fueron reportadas voluntariamente por una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de manera fiable su frecuencia o establecer una relación causal ante la exposición al fármaco.

Desorden del Sistema Nervioso – Dolor de Cabeza

Desorden Gastrointestinal – Nauseas, Diarrea

Desorden del Sistema Reproductivo y Mamario – Ginecomastia, Aumento de Mamas.

Además, hay informes posteriores a la comercialización de los eventos relacionados con la reducción de la función del tracto gastrointestinal inferior (ejemplo, obstrucción intestinal, íleo paralítico, estreñimiento) cuando LYRICA fue co-administrada con medicamentos que tienen el potencial de producir estreñimiento, tales como analgésicos opioides. También hay informes posteriores a la comercialización de insuficiencia respiratoria y coma en pacientes que toman pregabalina y otros medicamentos depresores del CNS.

10. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Ya que LYRICA se excreta principalmente inalterada en la orina, experimenta un metabolismo insignificante en humanos (menos del 2% de la dosis recuperada en la orina en forma de metabolitos), y no está ligada a proteínas plasmáticas, su farmacocinética tienen pocas probabilidades de ser afectada por otros agentes a través de interacciones metabólicas o desplazamiento de proteínas ligadas. Los estudios *in vitro* e *in vivo* han mostrado que LYRICA es poco probable que participe en interacciones significativas farmacocinéticas.

Específicamente, no hay interacciones farmacocinéticas entre la pregabalina y los siguientes medicamentos antiepilépticos: carbamazepina, ácido valproico, lamotrigina, fenitoína, fenobarbital, y topiramato. Importantes interacciones farmacocinéticas podrían no ser esperadas que ocurran entre LYRICA y medicamentos antiepilépticos usados comúnmente [ver *Farmacología Clínica* (14)].

Farmacodinamias

Múltiples dosis de LYRICA fueron co-administradas con oxicodona, lorazepam, o etanol. Sin embargo, no hubo interacciones farmacocinéticas, no se observaron efectos aditivos sobre el funcionamiento cognitivo y la función motora gruesa cuando LYRICA fue co-administrada con estos medicamentos. No se observaron efectos clínicamente importantes sobre la respiración.

11. USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

11.1 Embarazo

Registro de exposición durante el embarazo

Existe un registro de exposición durante el embarazo que monitorea el desenlace del embarazo en mujeres expuestas a LYRICA durante el mismo. A fin de brindar información acerca de los efectos de la exposición a LYRICA *in utero*, se aconseja a los médicos que recomienden que las pacientes embarazadas que consuman LYRICA se inscriban en el Registro Norteamericano de Mujeres Embarazadas que Consumen Medicamentos Antiepilépticos (North American Antiepileptic Drug [NAAED] Pregnancy Registry). Dicha inscripción puede realizarse llamando al número gratuito 1-888-233-2334 y debe hacerlo la paciente misma. También se puede obtener información sobre el registro en el sitio web <http://www.aedpregnancyregistry.org/>.

Resumen de riesgos

No existen estudios apropiados y bien controlados con LYRICA en mujeres embarazadas. No obstante, en estudios de reproducción en animales, se observó un aumento en la incidencia de anomalías fetales estructurales y otras manifestaciones de toxicidad para el desarrollo, incluidas malformaciones óseas, retraso de la osificación y disminución del peso corporal del feto en las crías de ratas y conejas a las que les administraron pregabalina durante la organogénesis, a dosis que produjeron exposiciones plasmáticas de pregabalina (AUC) de al menos 16 veces la exposición humana a la dosis máxima recomendada (MRD) de 600 mg/día [*consulte Datos*]. En un estudio de desarrollo en animales, se observó letalidad, retraso del crecimiento, y alteración funcional del sistema nervioso y reproductivo en las crías de ratas a las que les administró pregabalina durante la gestación y la lactancia. La dosis mínima para el desarrollo de toxicidad fue de aproximadamente dos veces la exposición humana a la MRD. Se desconoce el riesgo de fondo de malformaciones congénitas importantes y de abortos espontáneos para las poblaciones indicadas. No obstante, el riesgo de fondo de malformaciones congénitas importantes para la población general de los Estados Unidos es de entre el 2% y el 4%, y el riesgo de aborto espontáneo es de entre el 15% y el 20% de los embarazos clínicamente reconocidos. Informe a las mujeres embarazadas sobre el riesgo potencial para el feto.

Datos

Datos en animales

Cuando se les administro pregabalina a ratas preñadas (500, 1250, o 2500 mg/kg) por vía oral durante todo el período de la organogénesis, la incidencia de alteraciones craneales específicas atribuidas a la osificación anormalmente avanzada (fusión prematura de las suturas yugal y nasal) se incrementó al menos a 1250 mg/kg, y la incidencia de variaciones esqueléticas y retraso en la osificación se incrementaron en todas las dosis. Los pesos corporales fetales disminuyeron con la dosis más alta. La dosis baja en este estudio fue asociado con una exposición plasmática (AUC) aproximadamente 17 veces a la exposición humana a la MRD de 600 mg/día. No se ha establecido una dosis que no tenga efecto sobre el desarrollo de toxicidad embrionaria-fetal en ratas.

Cuando se les administró LYRICA (250, 500 o 1250 mg/kg) a conejas preñadas por vía oral durante el período de organogénesis, se observaron disminución del peso corporal fetal, aumento de la incidencia de malformaciones esqueléticas, las variaciones viscerales y osificación retardada con la dosis más alta. La dosis sin efecto de toxicidad en el desarrollo en conejos (500 mg/kg) se asoció a una exposición plasmática de aproximadamente 16 veces la exposición humana a la MRD.

En un estudio, en el cual, las ratas hembras que fueron medicadas con LYRICA (50, 100, 250, 1250, ó 2500 mg/kg) a lo largo de la gestación y la lactancia, el crecimiento progeñe se redujo a mayor o igual a 100 mg/kg y la supervivencia de las crías se redujo a mayor o igual de 250 mg/kg. El efecto sobre la supervivencia de las crías fue pronunciado a dosis de al menos 1250 mg/kg, con 100% de mortalidad en las camadas a alta dosis. Cuando las crías fueron probadas en la edad adulta, anomalías neuroconductuales (disminución de la respuesta de sobresalto auditivo) fueron observadas en al menos 250 mg/kg y la alteración de la reproducción (disminución de la fertilidad y el tamaño de la camada) fue visto en 1250 mg/kg. La dosis sin efecto de toxicidad del desarrollo en ratas para el pre- y post-natal (50 mg/kg) produjo una exposición plasmática de aproximadamente 2 veces la exposición humana a la MRD.

En el estudio prenatal y postnatal en ratas, la pregabalina prolonga la gestación e induce distocia en exposiciones de al menos 50 veces la exposición media en humanos (AUC₍₀₋₂₄₎ de 123 µg.hr/mL) a la MRD.

11.2 Lactancia

Resumen de riesgos

Se detectaron pequeñas cantidades de pregabalina en la leche de mujeres en lactancia. Un estudio farmacocinético en mujeres en lactancia detectó pregabalina en la leche materna en concentraciones promedio estables de aproximadamente el 76% de aquellas en el plasma materno. La dosis promedio estimada diaria de pregabalina para lactantes a partir de la leche materna (al suponer un consumo de leche medio de 150 mL/kg/día) fue 0,31 mg/kg/día, lo cual, en función de una relación mg/kg, sería aproximadamente el 7% de la dosis materna [consulte Datos]. El estudio no evaluó los efectos de LYRICA sobre la producción de leche o los efectos de LYRICA sobre el lactante.

Según los estudios en animales, existe un riesgo potencial de tumorigenicidad para el lactante a partir de la exposición a pregabalina a través de la leche materna. Los datos disponibles de estudios clínicos en pacientes mayores de 12 años de edad no brindan una conclusión certera en cuanto al riesgo potencial de tumorigenicidad con pregabalina [consulte Advertencias y Precauciones (8.9)]. Dado el riesgo potencial de tumorigenicidad, no se recomienda la lactancia durante el tratamiento con LYRICA.

Datos

Un estudio farmacocinético evaluó las concentraciones de pregabalina en el plasma y la leche materna en diez mujeres en lactancia, habiendo transcurrido al menos 12 semanas desde el parto. Se les administró LYRICA 150 mg cápsulas por vía oral cada 12 horas (dosis de 300 mg por día) durante un total de cuatro dosis. Se detectó pregabalina en la leche materna en concentraciones promedio en estado de equilibrio de aproximadamente 76% de aquellas en el plasma materno. La dosis promedio estimada diaria de pregabalina para lactantes a partir de la leche materna (al suponer un consumo de leche medio de 150 mL/kg/día) fue 0,31 mg/kg/día, lo cual, en función de una relación mg/kg sería aproximadamente el 7% de la dosis materna. Este estudio no evaluó los efectos de LYRICA sobre la producción de

leche. Los infantes no recibieron leche materna obtenida durante el período de posología, por lo que no se evaluaron los efectos de LYRICA sobre el lactante.

11.3 Mujeres y Hombres con Potencial Reproductivo

Infertilidad

Hombre

Efectos sobre la espermatogénesis

En un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo de no inferioridad para evaluar el efecto de pregabalina en las características del esperma, sujetos sanos de sexo masculino recibieron pregabalina a una dosis diaria de hasta 600 mg (n=111) o placebo (n=109) durante 13 semanas (un ciclo de esperma completo), seguido de un periodo de reposo farmacológico de 13 semanas (sin el medicamento). En la población por protocolo (PP) se incluyó un total de 65 sujetos en el grupo de pregabalina (59%) y 62 sujetos en el grupo de placebo (57%). Estos sujetos recibieron el medicamento de estudio durante al menos 8 semanas; la sincronización de las recogidas de semen fue adecuada y no se produjo ninguna violación importante del protocolo. Entre estos sujetos, aproximadamente el 9% del grupo de pregabalina (6/65), en comparación con el 3% en el grupo de placebo (2/62), obtuvo una reducción de al menos el 50% en las concentraciones medias de esperma desde el periodo basal en la Semana 26 (el criterio principal de valoración). La diferencia entre la pregabalina y el placebo estuvo dentro del margen de no inferioridad pre-especificado del 20%. No se observaron efectos adversos de pregabalina sobre la morfología del esperma, la movilidad del esperma, la FSH en suero o los niveles de testosterona en suero en comparación con los resultados del grupo de placebo. En sujetos en la población PP que presentaron una reducción de al menos el 50% de la concentración del esperma desde el periodo basal, la misma no continuó su reducción mayor o igual al 50% en ningún sujeto afectado después de un periodo adicional de 3 meses sin el medicamento. Sin embargo, en un sujeto, los análisis del semen posteriores presentaron reducciones desde el periodo basal mayor o igual al 50% a 9 y 12 meses sin el medicamento. Se desconoce la importancia clínica de estos datos.

En el estudio de fertilidad en animales con pregabalina en ratas de sexo masculino, se observaron efectos adversos reproductivos y de desarrollo.

11.4 Uso Pediátrico

No se ha establecido la seguridad y eficacia de la pregabalina en pacientes pediátricos.

Fibromialgia

Se realizó un ensayo controlado con placebo de 15 semanas de duración con 107 pacientes pediátricos con fibromialgia, en edades entre 12 y 17 años, a dosis diarias totales de LYRICA de 75-450 mg al día. El punto final de eficacia primaria de cambio desde la línea base hasta la semana 15 en la intensidad media del dolor (derivada de una escala numérica de 11 puntos) mostró una mejora numéricamente mayor para los pacientes tratados con pregabalina en comparación con los pacientes tratados con placebo, pero no alcanzó significación estadística. Las reacciones adversas más frecuentemente observadas en el ensayo clínico incluyeron mareos, náuseas, dolor de cabeza, aumento de peso y fatiga. El perfil general de seguridad en adolescentes fue similar al observado en adultos con fibromialgia.

Datos de Animales Jóvenes

En estudios en los que la pregabalina (50 a 500 mg/kg) se administró por vía oral a ratas jóvenes desde el periodo postnatal temprano (día postnatal 7) a través de la madurez sexual, alteraciones del comportamiento neurológico (déficit en el aprendizaje y la memoria, alteración de la actividad locomotora, respuesta y habituación auditiva de sobresalto disminuida) y alteraciones reproductivas (retraso en la maduración sexual y la disminución de la fertilidad en hombres y mujeres) se observaron a dosis mayores o iguales a 50 mg/kg. Los cambios neuroconductuales de sobresalto acústico persistieron mayores o iguales a 250 mg/kg y la actividad locomotora y comportamiento del laberinto membranoso

mayor o igual a 500 mg/kg se consideraron en los animales analizados después de la interrupción de la dosificación y, por lo tanto, representaron efectos a largo plazo. El efecto de dosis bajas de neurotoxicidad en el desarrollo y el deterioro reproductivo en ratas jóvenes (50 mg/kg) se asoció con una exposición plasmática a pregabalina (AUC) aproximadamente igual a la exposición humana a la dosis máxima recomendada de 600 mg/día. Una dosis sin efecto no fue establecida.

11.5 Uso Geriátrico

En estudios clínicos controlados de LYRICA en dolor neuropático asociado a neuropatía diabética periférica, 246 pacientes tenían de 65 a 74 años de edad, y 73 pacientes con 75 años de edad o más.

En estudios clínicos controlados de LYRICA en dolor neuropático asociado a neuralgia post-herpética, 282 pacientes tenían de 65 a 74 años de edad, y 379 pacientes con 75 años de edad o más.

En estudios clínicos controlados de LYRICA en epilepsia, sólo había 10 pacientes de 65 a 74 años de edad, y 2 pacientes de 75 años de edad o más.

No se observaron diferencias generales en la seguridad y eficacia entre estos pacientes y los pacientes más jóvenes.

En estudios clínicos controlados de LYRICA en fibromialgia, 106 pacientes tenían 65 años de edad o más. Aunque el perfil de reacciones adversas fue similar entre los dos grupos de edad, las siguientes reacciones adversas neurológicas fueron más frecuentes en pacientes de 65 años de edad o más: mareos, visión borrosa, alteración del equilibrio, temblores, confusión, coordinación anormal, y letargo.

Se conoce que LYRICA se excreta principalmente por el riñón, y el riesgo de reacciones tóxicas a LYRICA puede ser mayor en pacientes con insuficiencia renal. Debido a que LYRICA se elimina principalmente por vía renal, ajustar la dosis en pacientes ancianos con insuficiencia renal [*ver Dosis y Administración (6.6)*].

12. ABUSO Y DEPENDENCIA

12.1 Sustancias controladas

LYRICA es una sustancia controlada de la lista V.

No se sabe si LYRICA es activo en los receptores asociados con las drogas de abuso. Al igual que con cualquier fármaco activo sobre el SNC, evaluar cuidadosamente a los pacientes por historial de abuso de drogas y observar si presentan signos de mal uso o abuso de LYRICA (por ejemplo, el desarrollo de tolerancia, aumento de la dosis, comportamiento en búsqueda del medicamento)

12.2 Abuso

En un estudio de usuarios recreativos (N=15) de los fármacos sedantes/hipnóticos, incluyendo el alcohol, LYRICA (450 mg, dosis única) recibieron calificaciones subjetivas de “buen efecto de la droga”, “alto” y “gusto” a un grado que era similar al diazepam (30 mg, dosis única). En un estudio clínico controlado en más de 5500 pacientes, 4% de los pacientes de LYRICA tratados y el 1% de los pacientes tratados con placebo informaron total euforia como una reacción adversa, aunque en algunas poblaciones de pacientes estudiados, esta tasa de notificación fue mayor con un rango de 1 a 12%.

12.3 Dependencia

En estudios clínicos, la siguiente interrupción brusca o rápida de LYRICA, algunos pacientes informaron de síntomas que incluyen insomnio, náuseas, dolor de cabeza o diarrea [*ver Advertencias y Precauciones (8.8)*], en consistencia con la dependencia física. En la experiencia post-comercialización, además de estos síntomas reportados allí también se han reportado casos de ansiedad y de hiperhidrosis.

13. SOBREDOSIS

Signos, Síntomas y Hallazgos de Laboratorio de Sobredosis Aguda en Humanos

Hay poca experiencia con sobredosis de LYRICA. La sobredosis accidental reportada más alta de LYRICA durante el programa de desarrollo clínico fue de 8000 mg, y no hubo consecuencias clínicas notables.

Tratamiento o Manejo de Sobredosis

No hay un antídoto específico para la sobredosis de LYRICA. Si está indicado, la eliminación del fármaco no absorbido puede intentarse eliminar por emesis o lavado gástrico; observar las precauciones habituales para mantener la vía aérea. Está indicado el tratamiento de soporte general del paciente incluyendo el monitoreo de los signos vitales y la observación del estado clínico del paciente. Contacte con un centro de control de envenenamientos certificado para obtener información actualizada sobre el tratamiento de sobredosis con LYRICA.

Aunque no se ha realizado la hemodiálisis en los pocos casos conocidos de sobredosis, ésta puede ser indicada debido al estado clínico del paciente o en pacientes con insuficiencia renal significativa. Los procedimientos estándar de hemodiálisis producen una depuración significativa de pregabalina (aproximadamente 50% en 4 horas).

14. FARMACOLOGÍA CLÍNICA

14.1 Mecanismo de Acción

LYRICA (pregabalina) se une con alta afinidad a la sub-unidad de α_2 -delta (una subunidad auxiliar de los canales de calcio dependientes del voltaje) en los tejidos del sistema nervioso central. Aunque no ha sido totalmente aclarado el mecanismo de acción de pregabalina, los resultados con ratones modificados genéticamente y con compuestos estructuralmente relacionados a pregabalina (tales como la gabapentina) sugieren que la unión a la subunidad α_2 -delta puede estar implicada en los efectos anti-nociceptivos y anticonvulsivantes de pregabalina en animales. En modelos animales con daño a los nervios, se ha demostrado que pregabalina reduce la liberación de neurotransmisores pro-nociceptivos dependientes de calcio en la médula espinal, posiblemente mediante la interrupción de tráfico del canal de calcio que contiene α_2 -delta y/o la reducción de las corrientes de calcio. La evidencia de otros modelos animales con daño a los nervios y dolor persistente sugiere que las actividades anti-nociceptivos de pregabalina pueden ser también mediadas a través de interacciones con las vías descendentes noradrenérgicas y serotoninérgicas procedentes de la médula oblonga que modulan la transmisión del dolor en la médula espinal.

Mientras que pregabalina es un derivado estructural del neurotransmisor ácido gamma-aminobutírico (GABA), no se une directamente a GABA_A, GABA_B, o a los receptores de las benzodiazepinas, no aumenta las respuestas GABA_A en las neuronas cultivadas, no altera la concentración GABA del cerebro de la rata o tiene efectos agudos sobre la absorción o degradación de GABA. Sin embargo, la aplicación prolongada de pregabalina en las neuronas cultivadas aumenta la densidad de la proteína transportadora de GABA y aumenta la tasa de transporte funcional de GABA. La pregabalina no bloquea los canales de sodio, no está activo en los receptores de opiáceos y no altera la actividad de la enzima ciclooxigenasa. Es inactivo en los receptores de serotonina y dopamina, y no inhibe la dopamina, la serotonina o la recaptación de noradrenalina.

14.2 Farmacocinética

Pregabalina se absorbe bien después de la administración oral, es eliminado en gran parte por la excreción renal, y tiene una vida media de eliminación de cerca de 6 horas.

Absorción y distribución

Tras la administración oral en ayunas de cápsulas de LYRICA, las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan en 1.5 horas. La biodisponibilidad oral de pregabalina es mayor o igual a 90% y es independiente de la dosis. Después de

la administración de una sola dosis (25 a 300 mg/día) y de dosis múltiples (75 a 900 mg/día), las concentraciones plasmáticas máximas ($C_{\max}$) y el área bajo la curva de los valores de concentración-tiempo (AUC) aumentan de forma lineal. Después de la administración repetida, se alcanza el estado estacionario en las 24 a 48 horas. Se puede predecir la farmacocinética de dosis múltiples a partir de datos de una sola dosis.

Se disminuye la tasa de absorción de pregabalina cuando se administra con alimentos, resultando en una disminución de $C_{\max}$ de aproximadamente 25% a 30% y un aumento en $T_{\max}$ de aproximadamente 3 horas. Sin embargo, la administración de pregabalina junto con los alimentos no tiene ningún efecto clínicamente relevante sobre la absorción total de pregabalina. Por lo tanto, la pregabalina se puede tomar con o sin alimentos.

Pregabalina no se une a las proteínas plasmáticas. El volumen de distribución aparente de pregabalina tras la administración oral es de aproximadamente 0.5 L/kg. Pregabalina es un sustrato para el sistema transportador L que es responsable para el transporte de grandes aminoácidos a través de la barrera hematoencefálica. Aunque no hay datos en los seres humanos, se ha demostrado que pregabalina atraviesa la barrera de sangre del cerebro en ratones, ratas y monos. Además, se ha demostrado que pregabalina atraviesa la placenta en las ratas y está presente en la leche de las ratas lactantes.

Metabolismo y Eliminación

Pregabalina sufre un metabolismo insignificante en humanos. Después de una dosis de pregabalina radiomarcada, aproximadamente el 90% de la dosis administrada se recuperó en la orina como pregabalina inalterada. El derivado N-metilado de pregabalina, el principal metabolito de pregabalina encontrado en la orina, representó el 0.9% de la dosis. En estudios preclínicos, no se sometió pregabalina (S-enantiómero) a la racemización del R-enantiómero en ratones, ratas, conejos o monos.

Pregabalina se elimina del sistema circulatorio principalmente por excreción renal como medicamento inalterado con una vida media de eliminación de 6.3 horas en pacientes con función renal normal. El aclaramiento medio renal se estimó en 67.0 a 80.9 ml/min en los sujetos jóvenes sanos. Debido a que pregabalina no se une a proteínas plasmáticas, esta tasa de eliminación indica que está involucrada la reabsorción tubular renal. La eliminación de pregabalina es casi proporcional al aclaramiento de creatinina (Depcr) [ver Dosis y Administración (6.6)].

Farmacocinética en Poblaciones Especiales

Raza

En análisis farmacocinéticos poblacionales de los estudios clínicos en distintas poblaciones, no se vio afectada significativamente la farmacocinética de LYRICA por la raza (raza blanca, negra e hispana).

Género

Los análisis farmacocinéticos poblacionales de los estudios clínicos mostraron que la relación entre la dosis diaria y la exposición al medicamento LYRICA es similar entre ambos sexos.

Insuficiencia Renal y Hemodiálisis

El aclaramiento de pregabalina es casi proporcional al aclaramiento de creatinina (Depcr). Es necesaria la reducción de la dosis en pacientes con disfunción renal. Pregabalina se elimina del plasma con hemodiálisis. Después de un tratamiento de hemodiálisis de 4 horas, las concentraciones plasmáticas de pregabalina se reducen aproximadamente al 50%. Para los pacientes en hemodiálisis, se debe modificar la dosis [ver Dosis y Administración (6.6)].

Ancianos

El aclaramiento oral de pregabalina tiende a disminuir con la edad. Esta disminución en el aclaramiento de pregabalina oral es consistente con la disminución de la edad relacionada con Depcr. Puede ser necesaria la reducción de la dosis de pregabalina en pacientes con la función renal alterada relacionada con la edad [*ver Dosis y Administración (6.6)*].

Farmacocinética Pediátrica

En el grupo de edad pediátrica de 12 años de edad o más, la exposición sistémica de pregabalina es similar a los adultos en cualquier dosis dada de LYRICA [*ver Uso Pediátrico (11.4)*]

Interacciones Medicamentosas

Estudios in vitro

Pregabalina, en concentraciones que eran, en general, 10 veces las alcanzadas en los ensayos clínicos, no inhibe los sistemas enzimáticos humanos CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 y CYP3A4. En los estudios de interacción in vitro se ha demostrado que pregabalina no induce la actividad de CYP1A2 o CYP3A4. Por lo tanto, no se anticipa un aumento en el metabolismo de la coadministración de sustratos de CYP1A2 (por ejemplo, teofilina, cafeína) o de sustratos CYP 3A4 (por ejemplo, midazolam, testosterona).

Estudios in vivo

Se llevaron a cabo los estudios de interacción de fármacos descritos en esta sección en adultos sanos y a través de diversas poblaciones de pacientes.

Gabapentina

Se han investigado las interacciones farmacocinéticas de pregabalina y gabapentina en 12 sujetos sanos tras la administración concomitante de una dosis única de 100 mg de pregabalina y de 300 mg de gabapentina y en 18 sujetos sanos tras la administración de dosis múltiples concomitantes de 200 mg de pregabalina cada 8 horas y 400 mg de gabapentina cada 8 horas. La farmacocinética de gabapentina después de la administración de la dosis única y múltiple fue alterada por la coadministración de pregabalina. No se vio afectado el grado de absorción de pregabalina por la administración concomitante de gabapentina, aunque hubo una pequeña reducción en la tasa de absorción.

Anticonceptivo Oral

La coadministración de pregabalina (200 mg tres veces al día) no tuvo efecto sobre la farmacocinética en estado estacionario de noretindrona y etinil estradiol (1 mg/35 µg, respectivamente) en sujetos sanos.

Lorazepam

La administración de múltiples dosis de pregabalina (300 mg dos veces al día) en sujetos sanos no tuvo ningún efecto sobre la velocidad y extensión de la farmacocinética de dosis única de lorazepam y la administración de una dosis única de lorazepam (1 mg) no tuvo ningún efecto sobre la farmacocinética en estado estacionario de pregabalina.

Oxicodona

La administración de múltiples dosis de pregabalina (300 mg dos veces al día) en sujetos sanos no tuvo ningún efecto sobre la velocidad y la extensión de la farmacocinética de dosis única de oxicodona. La administración de una dosis única de oxicodona (10 mg) no tuvo ningún efecto sobre la farmacocinética en estado estacionario de pregabalina.

Etanol

La administración de múltiples dosis de pregabalina (300 mg dos veces al día) en sujetos sanos no tuvo ningún efecto sobre la velocidad y la extensión de la farmacocinética de dosis única de etanol y la administración de una dosis única de etanol (0.7 g/kg) no tuvo ningún efecto sobre la farmacocinética en estado estacionario de pregabalina.

Fenitoína, carbamazepina, ácido valpróico y lamotrigina

Las concentraciones estables plasmáticas de fenitoína, carbamazepina y carbamazepina 10,11 epóxido, ácido valpróico y lamotrigina no fueron afectadas por la administración concomitante de pregabalina (200 mg tres veces al día).

Los análisis farmacocinéticos poblacionales de los pacientes tratados con pregabalina y varios medicamentos concomitantes sugieren lo siguiente:

Clase terapéutica	Droga específica concomitante estudiada
<i>La droga concomitante no tiene ningún efecto sobre la farmacocinética de pregabalina</i>	
Hipoglucémicos	Gliburina, insulina, metformina
Diuréticos	Furosemida
Drogas antiepilépticas	Tiagabina
<i>La droga concomitante no tiene ningún efecto sobre la farmacocinética de pregabalina y pregabalina no tiene ningún efecto sobre la farmacocinética de la droga concomitante</i>	
Drogas antiepilépticas	Carbamazepina, lamotrigina, fenobarbital, fenitoína, ácido topiramato, ácido valpróico

15. DATOS FARMACÉUTICOS

15.1 Lista de excipientes

Lactosa monohidrato, Almidón de maíz y Talco.

15.2 Incompatibilidades

Ninguna conocida.

15.3 Tiempo de vida útil

No sobrepasar la fecha de vencimiento indicada en el empaque

15.4 Precauciones especiales de conservación

Ver condiciones de almacenamiento indicadas en el empaque

15.5 Precauciones especiales de eliminación y manipulación

Sin requisitos específicos

Fabricado por: Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH- ALEMANIA

Teléfono: +511-615-2100 (Perú); +591-2-2112202 (Bolivia)

LLD_Per_USPI_22Dic2016_v1