

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

LYRICA® Cápsulas 75 mg  
LYRICA® Cápsulas 150 mg  
(Pregabalina)

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

LYRICA® Cápsulas 75 mg  
LYRICA® Cápsulas 150 mg

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula dura contiene 75 mg o 150 mg de pregabalina.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsulas duras.

### 4. PARTICULARIDADES CLÍNICAS

#### 4.1 Indicaciones Terapéuticas

##### Dolor Neuropático

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

##### Epilepsia

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

##### Trastorno de Ansiedad Generalizada

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

##### Fibromialgia

Pregabalina está indicada para el manejo del síndrome de fibromialgia.

#### 4.2 Posología y Método de Administración

El rango de dosis es 150 a 600 mg por día administrados en dos o tres dosis divididas. Pregabalina puede ser tomada con o sin comida.

### Dolor Neuropático

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

### Fibromialgia

El rango de dosis usual para la mayoría de los pacientes es 300 a 450 mg por día administrados en 2 dosis divididas. La administración deberá comenzar a 75 mg dos veces por día (150 mg/día) y puede ser aumentada a 150 mg dos veces al día (300 mg/día) en una semana basada en la eficacia y la tolerabilidad. Los pacientes que no obtengan suficientes beneficios con 300 mg/día pueden tener un aumento adicional a 225 mg dos veces al día (450 mg/día). Si es necesario, en algunos pacientes, basados en la tolerancia y respuesta individual, la dosis se puede aumentar al máximo de 600 mg/día después de una semana adicional. Aunque Lyrica® también fue estudiada a 600 mg/día, no hay evidencia que esta dosis confiera beneficios adicionales y esta dosis fue menos tolerada. En vista que las reacciones adversas son dosis dependientes, el tratamiento con dosis sobre 450 mg/día no se recomienda.

### Epilepsia

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

### Trastorno de Ansiedad Generalizada

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

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

### Descontinuación de Pregabalina

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

### *Pacientes con insuficiencia renal*

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

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

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

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

Depuración de Creatinina (CL <sub>cr</sub> ) (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 <sup>+</sup>

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

<sup>+</sup> La dosis suplementaria es una dosis adicional única

### *Uso en pacientes con deterioro hepático*

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

#### *Uso en niños y adolescentes (12 a 17 años)*

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

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

#### *Uso en ancianos (mayores de 65 años)*

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

### **4.3 Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.

### **4.4 Advertencias y Precauciones Especiales Para Su Uso**

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

Algunos pacientes con diabetes que ganan peso con el tratamiento con pregabalina pueden necesitar ajustar sus medicamentos hipoglucemiantes.

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

Los medicamentos antiepilépticos, como Pregabalina, pueden aumentar el riesgo de pensamientos o comportamiento suicida.

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

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

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

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

La pregabalina no se conoce por su actividad en los sitios receptores asociados con el abuso de drogas. En la base de datos de poscomercialización se han informado casos de uso incorrecto, abuso y dependencia. Al igual que con cualquier medicamento activo en el SNC, evalúe cuidadosamente a los pacientes para detectar antecedentes de abuso de drogas y/o trastornos psiquiátricos. Los pacientes deben ser observados para detectar signos de uso incorrecto, abuso o dependencia de pregabalina (es decir, desarrollo de tolerancia, aumento de dosis, comportamiento de búsqueda de drogas).

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

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

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 ajustada [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 métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento (ver sección 4.6 Fertilidad, Embarazo y Lactancia).

#### **4.5 Interacción con Otros Medicamentos y Otras Formas de Interacción**

Debido que pregabalina es excretada en forma inalterada predominantemente en la orina, y se somete a un metabolismo despreciable en los humanos (<2% de una dosis se recupera en

la orina como metabolitos), no inhibe *in vitro* el metabolismo de 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 etinil estradiol no influencia la farmacocinética de estado estacionario de alguna de estas sustancias. Pregabalina puede potenciar los efectos del etanol y lorazepam. En estudios clínicos controlados, dosis múltiples orales de pregabalina coadministradas con oxicodona, lorazepam, o etanol, no produjeron efectos clínicamente importantes sobre la respiración. Pregabalina parece ser aditiva en el deterioro de la función cognitiva y motora gruesa causada por oxicodona.

En la experiencia poscomercialización hay reportes de falla respiratoria, coma y muerte en pacientes que tomaban pregabalina y otros medicamentos depresores del sistema nervioso central, incluyendo pacientes que abusan de sustancias. Hay informes poscomercialización de eventos relacionados con la reducción en la función del tracto gastrointestinal inferior (por ejemplo, obstrucción intestinal, íleo paralítico, estreñimiento), cuando la pregabalina fue coadministrada con medicamentos que tienen el potencial de producir estreñimiento, como los analgésicos opioides.

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

#### **4.6 Fertilidad, Embarazo y Lactancia**

##### Embarazo

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

Los datos de un estudio observacional, que incluyó más de 2700 embarazos expuestos a pregabalina basados en datos recolectados de manera rutinaria de registros administrativos y médicos en Dinamarca, Finlandia, Noruega y Suecia, no sugieren un aumento sustancial del riesgo de malformaciones congénitas importantes, resultados adversos en el nacimiento o desenlaces anormales del desarrollo neurológico postnatal en embarazos expuestos a la pregabalina.

### *Malformaciones congénitas mayores*

Los cocientes de prevalencia ajustados (aPRs) y los intervalos de confianza (ICs) del 95% en el metaanálisis estándar para el primer trimestre con pregabalina expuestos en monoterapia versus no expuestos a fármacos antiepilépticos fue de 1,14 (0,96-1,35).

### *Resultados del desarrollo neurológico en el nacimiento y posparto*

No hubo hallazgos estadísticamente significativos para parto en el que el niño nace muerto, bajo peso al nacer, parto prematuro, pequeño para la edad gestacional, bajo índice de Apgar y microcefalia.

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

Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad reproductiva (ver Sección 5.3 Datos de Seguridad Preclínica). 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 contracepción efectiva en las mujeres de edad fértil.

### Lactancia

La pregabalina es excretada en la leche de mujeres en periodo de lactancia (ver Sección 5.2). Como la seguridad de la pregabalina en lactantes es desconocida, no se recomienda la lactancia durante el tratamiento con pregabalina.

Debe tomarse una decisión sobre la interrupción de la lactancia o la interrupción del tratamiento con pregabalina teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el lactante y el beneficio del tratamiento para la mujer.

## **4.7 Efectos Sobre la Capacidad para Manejar y Utilizar Máquinas**

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

## **4.8 Efectos Adversos**

El programa clínico de pregabalina involucró a más de 12.000 pacientes que fueron expuestos a pregabalina, de los cuales más de 7000 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

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

En la tabla de abajo se enumeran todas las reacciones adversas al medicamento relacionadas al tratamiento en el análisis de los ensayos clínicos organizadas por clase de sistema de órganos (SOC). La frecuencia de éstas condiciones está basada en todas las reacciones adversas al medicamento de causalidad del conjunto de datos de los ensayos clínicos: muy común ( $\geq 1/10$ ), común ( $\geq 1/100, < 1/10$ ), poco común ( $\geq 1/1000, < 1/100$ ) y raro ( $< 1/1000$ ).

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

**Tabla 2. Reacciones Adversas al Medicamento provenientes de la Experiencia de Ensayos Clínicos**

<b>Clase de Sistema de Órganos</b>	<b>Reacciones adversas al medicamento</b>
<b>Infecciones e Infestaciones</b>	
Común	Nasofaringitis
<b>Desórdenes del sistema hematológico y linfático</b>	
Poco común	Neutropenia
<b>Desórdenes del metabolismo y la nutrición</b>	
Común	Aumento del apetito
Poco común	Anorexia, hipoglicemia
<b>Desórdenes psiquiátricos</b>	
Común	Humor eufórico, confusión, irritabilidad, depresión, desorientación, insomnio, libido disminuida
Poco común	Alucinación, inquietud, agitación, humor deprimido, humor elevado, oscilaciones en el humor, despersonalización, sueños anormales, dificultad en encontrar las palabras correctas, libido aumentada, anorgasmia
Raro	Ataque de pánico, desinhibición, apatía
<b>Desórdenes del sistema nervioso</b>	
Muy Común	Mareos, somnolencia
Común	Ataxia, coordinación anormal, temblor, disartria, amnesia, alteración de la memoria, alteración en la atención, parestesia, hipoestesia, sedación, trastornos del equilibrio, letargo
Poco común	Síncope, mioclonos, hiperactividad psicomotora, discinesia, mareos posturales, temblor de intención, nistagmo, desorden cognitivo, alteración del lenguaje, hiporreflexia, hiperestesia, sensación quemante
Raro	Estupor, parosmia, hipocinesia, ageusia, disgrafía
<b>Desórdenes oculares</b>	
Común	Visión borrosa, diplopía

Poco común	Pérdida de visión periférica, alteración visual, hinchazón ocular, defecto del 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
<b>Desórdenes del oído y del laberinto</b>	
Común	Vértigo
Poco común	Hiperacusia
<b>Desórdenes cardiacos</b>	
Poco común	Taquicardia, bloqueo auriculoventricular de primer grado, bradicardia sinusal
Raro	Taquicardia sinusal, arritmia sinusal
<b>Desórdenes vasculares</b>	
Poco común	Hipotensión, hipertensión, bochornos, rubor, frialdad periférica
<b>Desórdenes respiratorios, torácicos y mediastinales</b>	
Poco común	Disnea, epistaxis, tos, congestión nasal, rinitis, ronquidos
Raro	Estrechez de garganta, sequedad nasal
<b>Desórdenes gastrointestinales</b>	
Común	Vómitos, estreñimiento, flatulencia, distensión abdominal, boca seca
Poco común	Enfermedad de reflujo gastroesofágico, hipersecreción salival, hipoestesia oral
Raro	Ascitis, pancreatitis, disfagia
<b>Desórdenes de la piel y el tejido subcutáneo</b>	
Poco común	Sudoración, erupción papular, urticaria
Raro	Sudoración fría
<b>Desórdenes musculoesqueléticos y del tejido conectivo</b>	
Común	Calambres musculares, artralgia, dolor de espalda, dolor en las extremidades, espasmo cervical
Poco común	Edema articular, mialgia, espasmo muscular, dolor de cuello, rigidez muscular
Raro	Rabdomiólisis
<b>Desórdenes renales y urinarios</b>	
Poco común	Incontinencia urinaria, disuria
Raro	Insuficiencia renal, oliguria
<b>Desórdenes del sistema reproductor y de las mamas</b>	
Poco común	Disfunción eréctil, disfunción sexual, eyaculación retardada, dismenorrea
Raro	Mastalgia, amenorrea, secreción mamaria, aumento mamario
<b>Desórdenes generales y condiciones en el sitio de administración</b>	
Común	Edema periférico, edema, marcha anormal, caída, sensación de embriaguez, sensación anormal, fatiga
Poco común	Edema generalizado, opresión en el pecho, dolor, fiebre, sed, escalofríos, astenia

<b>Investigaciones</b>	
Común	Aumento de peso
Poco común	Creatina fosfoquinasa sanguínea aumentada, alanina aminotransferasa aumentada, aspartato aminotransferasa aumentada, glucosa sanguínea aumentada, conteo plaquetario disminuido, potasio sanguíneo disminuido, disminución de peso
Raro	Conteo leucocitario disminuido, creatinina sanguínea aumentada

**Las siguientes reacciones adversas al medicamento fueron reportadas durante la VIGILANCIA POSCOMERCIALIZACIÓN:**

**Desórdenes del sistema inmune:**

Poco común: hipersensibilidad;

Raro: Angioedema, reacción alérgica.

**Desórdenes del sistema nervioso:**

Muy común: Dolor de cabeza;

Poco común: pérdida de conciencia, deterioro mental.

**Desórdenes cardíacos:**

Raro: Insuficiencia cardíaca congestiva.

**Desórdenes oculares:**

Raro: Queratitis.<sup>§</sup>

**Desórdenes gastrointestinales:**

Común: náuseas, diarrea;

Raro: Lengua edematizada.

**Trastornos generales y condiciones del sitio de administración:**

Poco común: Malestar general.

**Desórdenes de la piel y el tejido subcutáneo:**

Poco común: Edema facial, prurito;

Raro: Síndrome de Stevens-Johnson.

**Desórdenes urinarios y renales:**

Raro: Retención urinaria.

**Desórdenes del sistema reproductivo y las mamas:**

Raros: Ginecomastia.<sup>§</sup>

## **Desórdenes torácicos, respiratorios y del mediastino:**

Raro: Edema pulmonar.<sup>§</sup>

§ Frecuencia de la reacción adversa estimada usando “La regla de 3”

### **4.9 Sobredosis**

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

En la experiencia poscomercialización, los eventos adversos más comúnmente observados con sobredosis de pregabalina incluyeron desorden afectivo, somnolencia, estado confusional, depresión, agitación e intranquilidad. 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: N03AX16

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

#### Mecanismo de acción

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

La evidencia en modelos animales con daño nervioso ha demostrado que la pregabalina reduce la liberación dependiente del calcio de los neurotransmisores pronociceptivos en la columna vertebral posiblemente al alterar el tráfico del calcio y/o reducir las corrientes de calcio. La evidencia de otros modelos animales con daño nervioso sugiere que las actividades antinociceptivas de la pregabalina también pueden estar mediadas por interacciones con las vías noradrenérgicas y serotoninérgicas descendentes.

#### Experiencia clínica

### **Dolor Neuropático**

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

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

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

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

### **Fibromialgia**

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

Los estudios F1, F2, y F4, se inscribieron en total 2022 pacientes de los cuales 68% completaron los estudios. El estudio F3 fue un ensayo de duración del efecto, de seis meses, de dosis fija con interrupción asignada al azar. En todos los ensayos, los pacientes inscritos estaban diagnosticados con fibromialgia mediante los criterios del Colegio Estadounidense de Reumatología; antecedentes de dolor extendido durante 3 meses y dolor presente en 11 o más de los 18 sitios sensibles específicos. Los pacientes tenían un puntaje mínimo promedio inicial de dolor de mayor o igual a 4 en una escala numérica de dolor de 11 puntos (Estudios F1, F2 y F4) y un puntaje de mayor o igual a 40mm en la escala análoga visual de dolor (visual analog scale, VAS) de 100 mm. Los puntajes promedio iniciales de dolor en estos tres estudios estuvieron 6,7 y 7,1. El único medicamento analgésico permitido durante los ensayos fue acetaminofén, en dosis de hasta 4 gramos por día. La eficacia se estableció para Pregabalina en el síndrome de fibromialgia mediante la demostración de una mejora positiva en el dolor, la evaluación global del paciente, la función y la alteración del sueño.

### **Epilepsia**

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

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

## **Trastorno de Ansiedad Generalizada**

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

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

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

### **5.2 Propiedades Farmacocinéticas**

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

#### Absorción:

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 pregabalina se estima como  $\geq 90\%$  y es independiente de la dosis. Luego de la administración repetida, el estado estacionario se logra al cabo de 24 a 48 horas. La tasa de absorción de pregabalina disminuye cuando se administra con las comidas, resultando en una disminución de la  $C_{m\acute{a}x}$  de aproximadamente 25-30% y en un retardo del  $t_{m\acute{a}x}$  a aproximadamente 2,5 horas. Sin embargo, la administración de pregabalina con la comida no posee un efecto clínicamente significativo sobre la extensión de la absorción de pregabalina.

#### Distribución:

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

#### Metabolismo:

Pregabalina se somete a un metabolismo despreciable en los humanos. Luego de una dosis de pregabalina radiomarcada, aproximadamente el 98% de la radioactividad recuperada en la orina estuvo constituida por pregabalina inalterada. El derivado N-metilado de pregabalina,

el principal metabolito de pregabalina encontrado en la orina, dio cuenta del 0,9% de la dosis. En los estudios preclínicos no hubo una indicación de racemización del S-enantiómero de pregabalina al R-enantiómero.

#### Eliminación:

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

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

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

#### Linealidad / no linealidad:

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

#### Farmacocinética en grupos especiales de pacientes

##### Sexo

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

##### Deterioro renal

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

## Deterioro hepático

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

## Ancianos (mayores de 65 años)

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

## Madres lactantes

Se evaluó la farmacocinética de 150 mg de pregabalina administrada cada 12 horas (dosis diaria de 300 mg) en 10 mujeres lactantes que se encontraban al menos 12 semanas después del parto. La lactancia tuvo muy poca o ninguna influencia en la farmacocinética de la pregabalina. La pregabalina se excreta en la leche materna a concentraciones promedio en estado estacionario de aproximadamente el 76% de la del plasma materno. La dosis diaria promedio estimada para el lactante de pregabalina proveniente de la leche materna (asumiendo un consumo medio de leche de 150 mL/kg/día) fue de 0,31 mg/kg/día, lo que en una base de mg/kg sería aproximadamente el 7% de la dosis materna.

## 5.3 Datos de Seguridad Preclínica

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

### **Teratogenicidad:**

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

### **Mutagenicidad:**

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

### **Carcinogenicidad:**

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

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

## **6. CARACTERÍSTICAS FARMACÉUTICAS**

### **6.1 Lista de excipientes**

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

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

### **6.2 Incompatibilidades**

No aplicable.

### **6.3 Período de eficacia**

**LYRICA® CÁPSULAS 75 mg:** 36 meses.

**LYRICA® CÁPSULAS 150 mg:** 36 meses.

#### **6.4 Condiciones de Almacenamiento**

**LYRICA® CÁPSULAS 75 mg:** Almacenar a no más de 25°C

**LYRICA® CÁPSULAS 150 mg:** Almacenar a no más de 25°C

#### **Documento de referencia utilizado para la actualización CDS Versión 25.0**

Pfizer Chile S.A.

Depto. Médico.

Teléfono: 2-22412035