

## INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

**Lyrica®**  
Pregabalina  
Solución  
2 g/100 mL

### 1. DENOMINACIÓN DISTINTIVA

Lyrica®

### 2. DENOMINACIÓN GENÉRICA

Pregabalina

### 3. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

---

#### Solución

Cada 100 mL contiene:

Pregabalina	2 g
Vehículo cbp	100 mL

---

### 4. INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Analgésico-Anticonvulsivante-Ansiolítico

Dolor neuropático

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

Epilepsia

La pregabalina está indicada como terapia complementaria en adultos con ataques parciales con o sin generalización secundaria.

Trastorno de ansiedad generalizada

La pregabalina está indicada para el tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada (TAG) en adultos.

Fibromialgia

La pregabalina está indicada para el control de la fibromialgia.

### 5. FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA

#### Propiedades Farmacocinéticas.

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

#### Absorción:

La pregabalina se absorbe rápidamente cuando se administra en ayunas, con las concentraciones plasmáticas pico dentro de 1 hora después de la administración de la dosis única y de la dosis múltiple. Se estima que la biodisponibilidad oral de la pregabalina es  $\geq 90\%$  y es independiente de la dosis. Después de la administración repetida, el estado

estable se logra dentro de las 24 a 48 horas. La tasa de absorción de la pregabalina se reduce cuando se la administra con alimentos, lo que resulta en una reducción de la  $C_{m\acute{a}x}$  en aproximadamente un 25 a un 30 % y un retraso en el  $t_{m\acute{a}x}$  a aproximadamente 2,5 horas. No obstante, la administración de la pregabalina con alimentos no tiene efectos clínicamente significativos sobre el grado de la absorción de la pregabalina.

#### Distribución:

En los estudios preclínicos, se demostró que la pregabalina atraviesa la barrera sanguínea del cerebro en los ratones, las ratas y los monos. Se ha demostrado que la pregabalina atraviesa la placenta en las ratas y está presente en la leche de las ratas lactantes. En los humanos, el volumen aparente de distribución de la pregabalina después de la administración oral es de aproximadamente 0,56 L/kg. La pregabalina no se une a las proteínas plasmáticas.

#### Metabolismo:

La pregabalina es metabolizada de un modo insignificante en los humanos. Después de una dosis de pregabalina radiomarcada, aproximadamente el 98 % de la radioactividad recuperada en la orina fue de pregabalina inalterada. El derivado N-metilado de la pregabalina, el metabolito principal de pregabalina que se encuentra en la orina, representó el 0,9 % de la dosis. En los estudios preclínicos, no hubo indicación de racemización del enantiómero S al enantiómero R de la pregabalina.

#### Eliminación:

La pregabalina se elimina de la circulación sistémica principalmente mediante la excreción renal como medicamento inalterado.

La vida media de eliminación promedio de la pregabalina es de 6,3 horas. La depuración plasmática de la pregabalina y la depuración renal son directamente proporcionales con la depuración de la creatinina (ver sección Farmacocinética y Farmacodinamia).

Es necesario ajustar la dosis en pacientes con función renal reducida o que deben someterse a hemodiálisis (ver sección Dosis y vía de administración).

#### Linealidad / no linealidad:

La farmacocinética de la pregabalina es lineal en el rango de dosis diario recomendado. La variabilidad farmacocinética para la pregabalina entre sujetos es baja (<20%). La farmacocinética de dosis múltiples es predecible a partir de datos de dosis únicas. En consecuencia, no existe necesidad de monitorear rutinariamente las concentraciones plasmáticas de pregabalina.

#### Farmacocinética en grupos de pacientes especiales

##### Género

Los estudios clínicos indican que el género no tiene una influencia clínica significativa sobre las concentraciones plasmáticas de la pregabalina.

##### Deterioro renal

La depuración de la pregabalina es directamente proporcional con la depuración de la creatinina. Además, la pregabalina se elimina efectivamente del plasma por hemodiálisis (después de un tratamiento de hemodiálisis de 4 horas las concentraciones plasmáticas de pregabalina se reducen en aproximadamente un 50 %). Como la eliminación renal es la principal vía de eliminación, es necesaria la reducción de la dosis en pacientes con deterioro renal y la complementación de la dosis después de la hemodiálisis (ver sección Dosis y vía de administración Tabla3).

## Deterioro hepático

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

## Ancianos (mayores de 65 años de edad)

La depuración de la pregabalina tiende a reducirse con el aumento de la edad. Esta reducción en la depuración oral de la pregabalina es coherente con las reducciones en la depuración de creatinina asociadas con el aumento de la edad. Puede ser necesaria la reducción de la dosis de pregabalina en pacientes que tienen la función renal comprometida debido a su edad (ver sección Dosis y vía de administración Tabla 3).

## Madres en lactancia

Se evaluó la farmacocinética de 150 mg de pregabalina administrados cada 12 horas (dosis diaria de 300 mg) en 10 mujeres en lactancia que habían cumplido al menos 12 semanas posparto. La lactancia no tuvo o tuvo muy poca influencia en la farmacocinética de la pregabalina. La pregabalina fue excretada en la leche materna con concentraciones promedio en el estado de estacionario de aproximadamente 76% de aquellas en el plasma materno. La dosis diaria promedio que proviene de la leche materna estimada para el lactante (asumiendo que el consumo medio de leche es de 150 mL/kg/día) era 0,31 mg/kg/día, lo cual con la base de mg/kg constituiría aproximadamente un 7% de la dosis materna.

## Propiedades Farmacodinámicas.

Grupo farmacoterapéutico: Antiepiléptico, código ATC: N03A (propuesto).

La sustancia activa, pregabalina, es un ácido gamma-aminobutírico análogo (ácido (S)-3-(aminometil)-5-metilhexanóico).

### Mecanismo de acción

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

La evidencia de los modelos animales con daño nervioso ha demostrado que la pregabalina reduce la liberación dependiente del calcio de los neurotransmisores pronociceptivos en la columna vertebral al alterar el tráfico 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

La eficacia fue demostrada en estudios en neuropatía diabética y neuralgia posherpética. La eficacia no fue estudiada en otros modelos de dolor neuropático.

La pregabalina fue estudiada en 9 estudios clínicos controlados de hasta 13 semanas con dosis dos veces al día y hasta 8 semanas con dosis tres veces al día. En general, los perfiles de seguridad y eficacia para los regímenes de dosis de dos veces al día y tres veces al día fueron similares.

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

En estudios clínicos controlados, el 35% de los pacientes tratados con pregabalina y el 18% de los pacientes que recibían el placebo tuvieron una mejora del 50% en el puntaje del dolor. En el caso de los pacientes que no experimentaron somnolencia, dicha mejora fue observada en el 33% de los pacientes tratados con pregabalina y el 18% de los pacientes que recibieron el placebo. En el caso de los pacientes que experimentaron somnolencia, los índices de los encuestados fueron del 48% para quienes recibían pregabalina y del 16% para quienes recibían el placebo.

#### Fibromialgia

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

En los tres estudios de dosis fijas durante 12 semanas, el 40% de los pacientes tratados con pregabalina experimentó un 30% o más de mejora en el puntaje del dolor frente al 28% de los pacientes que recibían el placebo; el 23% de los pacientes tratados experimentó un 50% o más de mejora en el puntaje del dolor frente a un 15% de los pacientes que recibían el placebo.

La pregabalina produjo puntajes de evaluación globales significativamente superiores mediante la Impresión del cambio global del paciente (PGIC) en los tres estudios de dosis fijas durante 12 semanas en comparación con el tratamiento realizado con el placebo. (El 41% de los pacientes se sintieron mucho mejor o bastante mejor tomando pregabalina frente al 29% de quienes tomaban el placebo). Según la medición del Cuestionario de impacto de la fibromialgia, (FIQ), la pregabalina produjo una mejora estadísticamente significativa en la función frente al tratamiento con el placebo en 2 de cada 3 de los estudios de dosis fijas en los cuales fue evaluada.

El tratamiento con pregabalina produjo mejoras significativas en los resultados de sueño informados por los pacientes en los 4 estudios de dosis fijas según la medición de la subescala de alteración del sueño de la Escala de sueño del Estudio de resultados médicos (MOS-SS), el índice global de problemas de sueño MOS-SS y el diario de calidad del sueño diario.

En el estudio de 6 meses, la mejora en el dolor, la evaluación global (PGIC), la función (puntaje total FIQ) y el sueño (subescala de alteración del sueño MOS-SS) se mantuvieron para los pacientes tratados con pregabalina durante un período significativamente más prolongado en comparación con el placebo.

La pregabalina a la dosis de 600 mg/día mostró una mejora adicional en los resultados de sueño informados por los pacientes en comparación con las dosis de 300 y 450 mg/día; los efectos promedio sobre el dolor, la evaluación global y el puntaje FIQ fueron similares a 450 y 600 mg/día, aunque la dosis de 600 mg por día fue menos bien tolerada.

#### Epilepsia

La pregabalina fue estudiada en 3 estudios clínicos controlados de 12 semanas con dosis dos veces al día o tres veces al día. En general, los perfiles de seguridad y eficacia para los regímenes de dosis dos veces al día y tres veces al día fueron similares. La reducción en la frecuencia de las convulsiones pudo observarse en la Semana 1.

#### Trastorno de ansiedad generalizada

La pregabalina fue estudiada en 6 estudios controlados de 4 a 6 semanas de duración, un estudio en ancianos de 8 semanas de duración y un estudio de prevención de recaídas a largo plazo con una fase de prevención de recaídas doble ciego de 6 meses de duración.

El alivio de los síntomas del TAG según lo reflejado por la escala de clasificación de la ansiedad de Hamilton (HAM-A) se observó en la Semana 1.

En los estudios clínicos controlados (de 4 a 8 semanas de duración), el 52% de los pacientes tratados con pregabalina y el 38% de los pacientes que recibían el placebo tuvieron al menos una mejora del 50% en el puntaje total de HAM-A desde el nivel basal hasta el punto final.

## **6. CONTRAINDICACIONES**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

## **7. PRECAUCIONES GENERALES**

Los pacientes con problemas hereditarios poco comunes de intolerancia a la galactosa y Lapp deficiencia de lactasa o malabsorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento.

Algunos pacientes diabéticos que aumentan de peso con los tratamientos de pregabalina pueden tener que ajustar sus medicamentos hipoglucémicos.

En la experiencia poscomercialización, ha habido informes de reacciones de hipersensibilidad, incluidos casos de angioedema. La pregabalina debe interrumpirse de inmediato si aparecen síntomas de angioedema, como hinchazón facial, perioral o de las vías aéreas superiores.

El tratamiento con pregabalina se ha asociado con mareos y somnolencia, que podrían aumentar la ocurrencia de lesiones accidentales (caídas) en la población anciana. También ha habido informes poscomercialización que indicaban pérdida de la conciencia, confusión y trastornos mentales.

En consecuencia, se debe advertir a los pacientes que tengan cuidado hasta que estén familiarizados con los efectos potenciales del medicamento.

En la experiencia poscomercialización, se informó visión borrosa transitoria y otros cambios en la agudeza visual en pacientes tratados con pregabalina. La interrupción de la pregabalina puede tener como resultado la resolución o mejora de estos síntomas visuales.

Existen datos insuficientes para el retiro de los productos medicinales antiepilépticos concomitantes, una vez que se logró el control de las convulsiones con la pregabalina como terapia de adición, para cambiar a monoterapia con pregabalina.

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

No se conoce que la pregabalina sea activa en los receptores asociados con el abuso de drogas. En la base de datos de poscomercialización se han informado casos de mal uso y abuso. Al igual que con cualquier medicamento activo en el SNC, evalúe cuidadosamente a los pacientes para detectar antecedentes de abuso de drogas y obsérvelos para detectar signos de mal uso o abuso de pregabalina (p. ej.: desarrollo de tolerancia, aumento escalonado de la dosis, conducta de búsqueda del medicamento).

Aunque los efectos de la interrupción sobre la reversibilidad de la insuficiencia renal no han sido estudiados de manera sistemática, se ha informado una mejora en la función renal después de la interrupción o la reducción de la dosis de pregabalina.

Aunque no se identificó una relación causal entre la exposición a la pregabalina y la insuficiencia cardíaca congestiva, ha habido informes de poscomercialización sobre la misma en algunos pacientes que recibían pregabalina. En estudios de corto plazo de pacientes sin enfermedades vasculares periféricas o cardíacas significativas, no hubo asociación aparente entre el edema periférico y las complicaciones cardiovasculares como la hipertensión y la insuficiencia cardíaca congestiva. Como existen datos limitados en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva severa, la pregabalina debe utilizarse con precaución en estos pacientes (ver sección Reacciones secundarias y adversas).

### **Efectos sobre la capacidad de conducir y usar máquinas**

La pregabalina puede causar mareos y somnolencia; en consecuencia, puede afectar la capacidad para conducir o usar máquinas. Se aconseja a los pacientes que no conduzcan, operen maquinarias complejas ni se involucren en otras actividades potencialmente peligrosas hasta que sepan si este medicamento afecta su capacidad para realizar estas actividades.

## **8. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA**

### **Embarazo**

No existen datos adecuados sobre el uso de la pregabalina en mujeres embarazadas.

Los estudios en animales han demostrado toxicidad reproductiva (ver sección Precauciones en relación con efecto de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y sobre fertilidad). Se desconoce el riesgo potencial para los humanos. En consecuencia, la pregabalina no debe utilizarse durante el embarazo a menos que el beneficio para la madre supere claramente el riesgo potencial para el feto. Las mujeres con posibilidades de quedar embarazadas deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos.

### **Lactancia**

La pregabalina se excreta en la leche de mujeres en lactancia (ver Sección Farmacocinética y Farmacodinamia). Dado que la seguridad de pregabalina en infantes es desconocida, no se recomienda amamantar durante el tratamiento con pregabalina. Se debe tomar la decisión de discontinuar la lactancia o discontinuar el tratamiento con pregabalina teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la mujer.

## **9. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS**

El programa clínico de la pregabalina involucró a más de 12,000 pacientes que estuvieron expuestos a la pregabalina, de los cuales 7,000 participaban en estudios doble ciegos controlados con placebos. Las reacciones adversas informadas más comúnmente fueron mareos y somnolencia. Las reacciones adversas fueron de intensidad generalmente leve a moderada. En todos los estudios controlados, la tasa de discontinuación debido a reacciones adversas fue del 14% en pacientes que recibían pregabalina y del 5% en pacientes que recibían placebo. Las reacciones adversas más comunes causantes de la discontinuación en los grupos de tratamiento con pregabalina fueron los mareos y la somnolencia.

En el análisis conjunto de estudios clínicos, las reacciones adversas al medicamento selectas relacionadas con el tratamiento son enumeradas en la siguiente tabla por Clase de Sistemas y Órganos (por sus siglas en inglés). La frecuencia se ha basado en todas las reacciones adversas de toda causalidad en el conjunto de datos del estudio clínico [ (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 asociarse con la enfermedad subyacente o los medicamentos concomitantes.

**Tabla 1. Reacciones adversas obtenidas de la experiencia de los estudios clínicos**

Clase de Sistemas y Órganos	Reacciones adversas al fármaco
<b>Infecciones e infestaciones</b>	
Común	Nasofaringitis
<b>Trastorno linfático y hematológico</b>	
Poco común	Neutropenia
<b>Trastornos de nutrición y metabolismo</b>	
Común	Incremento del apetito
Poco común	Anorexia, hipoglucemia
<b>Trastornos psiquiátricos</b>	
Común	Estado de ánimo eufórico, confusión, irritabilidad, depresión, desorientación, insomnio, disminución de la libido
Poco común	Alucinación, nerviosismo, agitación, estado depresivo, euforia, cambios en el estado de ánimo, despersonalización, sueños anormales, dificultad para encontrar las palabras, aumento de la libido, anorgasmia
Raro	Ataque de pánico, desinhibición, apatía
<b>Trastorno del sistema nervioso</b>	
Muy común	Mareo, somnolencia
Común	Ataxia, coordinación anormal, temblores, disartria, amnesia, deterioro de la memoria, trastorno de atención, parestesias, hipoestesia, sedación, trastorno del equilibrio, letargo
Poco común	Síncope, mioclonía, hiperactividad psicomotora, discinesia, mareo postural, temblor intencional, nistagmo, trastorno cognitivo, trastorno del habla, hiporreflexia, hiperestesia, sensación de ardor
Raro	Estupor, parosmia, hipoquinesia, ageusia, disgrafía
<b>Trastornos oculares</b>	
Común	Visión borrosa, diplopia
Poco común	Pérdida de la visión periférica, trastorno visual, inflamación ocular, defecto en el campo visual, menor agudeza visual, dolor de ojos, astenopía, fotopsia, ojos secos, aumento en el lagrimeo, irritación ocular
Raro	Oscilopsia, percepción de profundidad visual alterada, midriasis, estrabismo, resplandor visual
<b>Trastornos de laberinto y oído</b>	
Común	Vértigo
Poco común	Hiperacusia
<b>Trastornos cardiacos</b>	
Poco común	Taquicardia, bloqueo atrioventricular de primer grado, bradicardia sinusal
Raro	Taquicardia sinusal, arritmia sinusal
<b>Trastornos vasculares</b>	
Poco común	Hipotensión, hipertensión, bochornos, enrojecimiento, frío periférico
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino</b>	
Poco común	Disnea, epistaxis, tos, congestión nasal, rinitis, ronquidos
Raro	Sensación de opresión de la garganta, sequedad nasal
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
Común	Vómito, estreñimiento, flatulencia, distensión abdominal,

	sequedad en la boca
Poco común	Reflujo gastroesofágico, hipersecreción salival, hipoestesia oral
Raro	Ascitis, pancreatitis, disfagia
<b>Trastornos del tejido subcutáneo y piel</b>	
Poco común	Exantema papular, urticaria, sudoración
Raro	Sudor frío
<b>Trastornos del tejido conjuntivo y músculo-esquelético</b>	
Común	Calambre muscular, artralgias, lumbalgia, dolor de las extremidades, espasmo cervical
Poco común	Hinchazón articular, mialgia, contracciones musculares, dolor de cuello, rigidez muscular
Raro	Rabdomiolisis
<b>Trastornos urinarios y renales</b>	
Poco común	Incontinencia urinaria, disuria
Raro	Insuficiencia renal, oliguria
<b>Trastornos mamarios y sistema urogenital</b>	
Poco común	Disfunción eréctil, disfunción sexual, eyaculación retardada, dismenorrea
Raro	Mastalgia, amenorrea, supuración mamaria, crecimiento mamario.
<b>Trastornos generales y afección del sitio de administración</b>	
Común	Edema periférico, edema, caminar anormal, caída, sensación de embriaguez, sentirse anormal, fatiga
Poco común	Edema generalizado, opresión torácica, dolor, pirexia, sed, escalofríos, astenia
<b>Investigaciones</b>	
Común	Aumento de peso
Poco común	Incremento en los niveles de creatin fosfoquinasa en sangre, incremento de alanina aminotransferasa, incremento de aspartato aminotransferasa, de glucosa en sangre, conteo de plaquetas disminuido, disminución de potasio en sangre, disminución de peso
Raro	Conteo de leucocitos disminuido, aumento de creatinina en sangre

Las siguientes reacciones adversas fueron informados durante la SUPERVISIÓN DE POSCOMERCIALIZACIÓN:

Trastornos del sistema inmunológico: Poco común: hipersensibilidad; Raros: Angioedema, reacción alérgica

Trastornos del sistema nervioso: Muy común: cefalea; Poco comunes: pérdida de la conciencia, deterioro mental

Trastornos oculares: Raro: Queratitis

Trastornos cardíacos: Raro: Insuficiencia cardíaca congestiva

Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino: Raro: Edema pulmonar

Trastornos gastrointestinales: Comunes: náusea, diarrea; Raro: inflamación de la lengua

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Poco comunes: Hinchazón del rostro, prurito



Trastornos renales y urinarios: Raro: Retención urinaria

Trastornos del sistema reproductivo y las mamas: Raro: Ginecomastia

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración: Poco común: Malestar general

## 10. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

Como la pregabalina se excreta inalterada predominantemente en la orina, su metabolismo es insignificante en los humanos (<2 % de una dosis recuperada en la orina como metabolitos), no inhibe el metabolismo de medicamentos *in vitro* y no se une a las proteínas plasmáticas, es poco probable que produzca, o sea sometida a interacciones farmacocinéticas.

De acuerdo a ello, en los estudios *in vivo* no se observaron interacciones farmacocinéticas clínicamente relevantes entre la pregabalina y la fenitoína, la carbamazepina, el ácido valpróico, la lamotrigina, la gabapentina, el lorazepam, la oxicodona o el etanol. El análisis farmacocinético de la población indicaba que los antidiabéticos orales, los diuréticos, la insulina, el fenobarbital, la tiagabina y el topiramato no tuvieron un efecto clínicamente significativo sobre la depuración de la pregabalina.

La coadministración de pregabalina con los anticonceptivos orales noretisterona o etinilestradiol no afecta la farmacocinética de estado estable de ninguna de las sustancias. La pregabalina puede potenciar los efectos del etanol y el lorazepam. En estudios clínicos controlados, múltiples dosis orales de pregabalina coadministradas con oxicodona, lorazepam o etano no causaron efectos clínicamente importantes sobre la respiración. La pregabalina parece ser aditiva en el deterioro de la función cognitiva y motora bruta causado por la oxicodona.

En la experiencia poscomercialización, hay informes de insuficiencia respiratoria y coma en pacientes que tomaban pregabalina y otros medicamentos depresores del SNC. Existen informes de poscomercialización sobre eventos relacionados con una función reducida del tracto gastrointestinal inferior (p. ej.: obstrucción intestinal, íleo parálítico, constipación) cuando se coadministró pregabalina con medicamentos que tienen el potencial de producir constipación, como los analgésicos opioides.

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

## 11. ALTERACIONES EN LOS RESULTADOS DE PRUEBAS DE LABORATORIO

Ver sección Reacciones secundarias y adversas.

## 12. PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGÉNESIS, TERATOGÉNESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD

En los estudios farmacológicos convencionales de seguridad en animales, la pregabalina fue bien tolerada a dosis clínicamente relevantes. En estudios de toxicidad de dosis repetidas en ratas y monos se observaron efectos en el SNC, incluida hipoactividad, hiperactividad y ataxia. Se observó una mayor incidencia de atrofia retinal, comúnmente observada en ratas albinas ancianas, después de la exposición prolongada a la pregabalina a exposiciones  $\geq 5$  veces la exposición humana promedio a la dosis clínica recomendada máxima.

Teratogenicidad:

La pregabalina no fue teratogénica en ratones, ratas ni conejos. La toxicidad fetal en ratas y conejos ocurrió solo a exposiciones suficientemente superiores a la exposición humana. En estudios de toxicidad prenatal/posnatal, la pregabalina indujo toxicidad del desarrollo en las crías de las ratas a exposiciones >2 veces la exposición humana recomendada máxima.

Mutagenicidad:

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

Carcinogenicidad:

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

En las ratas jóvenes los tipos de toxicidad no difieren cualitativamente de aquellos observados en las ratas adultas. No obstante, las ratas jóvenes son más sensibles. A exposiciones terapéuticas, hubo evidencia de signos clínicos en el SNC de hiperactividad y bruxismo, y algunos cambios en el crecimiento (supresión transitoria del aumento del peso corporal). Los efectos sobre el ciclo estro fueron observados a 5 veces la exposición terapéutica humana. Se observaron efectos neuroconductuales/cognitivos en las ratas jóvenes de 1 a 2 semanas después de la exposición >2 veces (respuesta de sobresalto acústico) o >5 veces (aprendizaje/memoria) la exposición terapéutica humana. La menor respuesta de sobresalto acústico se observó en las ratas jóvenes de 1 a 2 semanas después de la exposición a >2 veces la exposición terapéutica humana. Nueve semanas después de la exposición, este efecto ya no era observable.

### **13. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN**

El rango de dosis es de 150 a 600 mg por día administrados en dos a tres dosis divididas. La pregabalina puede tomarse con o sin alimentos.

#### Dolor neuropático

El tratamiento con pregabalina puede iniciarse a una dosis de 150 mg por día. Según la respuesta individual del paciente y la tolerabilidad, la dosis puede aumentarse a 300 mg por día después de un intervalo de 3 a 7 días, y si es necesario, hasta una dosis máxima de 600 mg por día después de un intervalo adicional de 7 días.

#### Fibromialgia

El rango de dosis habitual para la mayoría de los pacientes es de 300 a 450 mg por día administrados en dos dosis divididas. Algunos pacientes pueden obtener beneficios adicionales a 600 mg por día. Las dosis deben comenzar en los 75 mg dos veces al día (150 mg/día) y pueden aumentarse a 150 mg dos veces por día (300 mg/día) dentro de 1 semana según la eficacia y la tolerabilidad. Los pacientes que no experimentan beneficios suficientes con 300 mg/día pueden aumentar sus dosis adicionalmente a 225 mg dos veces al día (450 mg/día). Si es necesario, en algunos pacientes, según la respuesta individual y la tolerabilidad, se puede aumentar la dosis al máximo de 600 mg/día después de una semana adicional.

### Epilepsia

El tratamiento con pregabalina puede iniciarse con una dosis de 150 mg por día. Según la respuesta individual del paciente y la tolerabilidad, la dosis puede aumentarse hasta 300 mg por día después de 1 semana. La dosis máxima de 600 mg por día puede alcanzarse después de una semana adicional.

### Trastorno de ansiedad generalizada

El rango de dosis es de 150 a 600 mg por día administrados en dos o tres dosis divididas. La necesidad de tratamiento debe reevaluarse con regularidad.

El tratamiento con pregabalina puede iniciarse con una dosis de 150 mg por día. Según la respuesta individual del paciente y la tolerabilidad, la dosis puede aumentarse hasta 300 mg por día después de 1 semana. Después de una semana adicional, la dosis puede aumentarse a 450 mg por día. La dosis máxima de 600 mg por día puede alcanzarse después de una semana adicional.

### Interrupción de la pregabalina

Si debe discontinuarse la pregabalina, se recomienda hacerlo gradualmente durante un mínimo de 1 semana.

### *Pacientes con deterioro renal*

La reducción de la dosis en pacientes que tienen la función renal comprometida debe individualizarse según la depuración de creatinina (CL<sub>cr</sub>) (ver sección Farmacocinética y farmacodinamia), como se indica en la Tabla 2 determinada mediante el uso de la siguiente fórmula:

$$CL_{cr} \text{ (ml/min.)} = \frac{[140 - \text{edad (años)}] \times \text{peso (kg)}}{72 \times \text{creatinina sérica (mg/dl)}} \text{ (x 0,85 en el caso de pacientes femeninas)}$$

En el caso de los pacientes que reciben hemodiálisis, la dosis diaria de pregabalina debe ajustarse según la función renal. Además de la dosis diaria, debe administrarse una dosis complementaria inmediatamente después de cada tratamiento de hemodiálisis de 4 horas (consulte la Tabla 2).

**Tabla 2. Ajuste de la dosis de pregabalina según la función renal**

Depuración de creatinina (CL <sub>cr</sub> ) (ml/min.)	Dosis diaria total de pregabalina*		Régimen de dosis
	Dosis inicial (mg/día)	Máximo Dosis (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 complementaria después de la hemodiálisis (mg)	25	100	Dosis única+

TID = Tres dosis divididas  
BID = Dos dosis divididas  
QD = Dosis diaria única

\* La dosis diaria total (mg/día) debe dividirse como lo indica el régimen de dosis para proporcionar mg/dosis

+ La dosis complementaria es una dosis única adicional

#### *Uso en pacientes con deterioro hepático*

No es necesario realizar ningún ajuste en la dosis para los pacientes que tienen deterioro hepático (ver sección Farmacocinética y Farmacodinamia).

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

La seguridad y efectividad de la pregabalina en pacientes pediátricos menores de 12 años y adolescentes no ha sido establecida.

No se recomienda el uso en niños (ver sección Precauciones con relación con efectos de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y sobre fertilidad).

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

Los pacientes ancianos pueden necesitar una reducción de la dosis de pregabalina debido a una reducción de la función renal (ver sección Precauciones en relación con efecto de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y sobre fertilidad).

**Tabla 3. Extracciones con la jeringa necesarias para administrar la dosis prescrita de Lyrica oral**

Dosis de Lyrica (mg)	Volumen total de solución (mL)	Primera extracción con la jeringa (mL)	Segunda extracción con la jeringa (mL)	Tercera extracción con la jeringa (mL)
25	1.25	1.25	No es necesaria	No es necesaria
50	2.5	2.5	No es necesaria	No es necesaria
75	3.75	3.75	No es necesaria	No es necesaria
100	5	5	No es necesaria	No es necesaria
150	7.5	5	2.5	No es necesaria
200	10	5	5	No es necesaria
225	11.25	5	5	1.25
300	15	5	5	5

## **14. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL**

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

En la experiencia de poscomercialización, los eventos adversos informados más comúnmente observados cuando se tomó pregabalina en sobredosis incluyeron trastorno afectivo, somnolencia, estado de confusión, depresión, agitación y excitabilidad. También se reportaron convulsiones.

El tratamiento de la sobredosis de pregabalina debe incluir medidas generales de respaldo y puede incluir hemodiálisis si es necesario (ver sección Dosis y vía de administración Tabla 2).

## **15. PRESENTACIONES**

Caja con frasco con 105 mL (2 g/100 mL), tapa, jeringa y adaptador para frasco.

## **16. RECOMENDACIONES SOBRE EL ALMACENAMIENTO**

Consérvese entre 15°C y 30°C.

Consérvese el frasco bien cerrado.

## 17. LEYENDAS DE PROTECCIÓN

Su venta requiere receta médica.  
No se deje al alcance de los niños.  
No se use en el embarazo y lactancia y menores de 12 años.  
Literatura exclusiva para médicos.

Reporte las sospechas de reacción adversa al correo:  
[farmacovigilancia@cofepris.gob.mx](mailto:farmacovigilancia@cofepris.gob.mx) y [MEX.AEReporting@pfizer.com](mailto:MEX.AEReporting@pfizer.com)

## 18. NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO

**Pfizer, S.A. de C.V.**  
Km. 63 Carretera México-Toluca  
Zona Industrial, C.P. 50140  
Toluca, México.

## 19. NÚMERO DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO

**Registro Numero SSA:** 186M2014 SSA IV  
®Marca Registrada

**Clave de IPP:** 163300415J0136  
**Fecha de aprobación:** 23-Jan-2017

<i>Para control Interno de Pfizer</i>	
<b>Elaboró:</b>	L. Verónica Hernández Bravo
<b>Fecha de elaboración:</b>	18-ago-2016
<b>Médico que revisó y aprobó:</b>	Martha Pastrana
<b>Fecha de Aprobación:</b>	11 julio 2016
<b>Referencia:</b>	CDS 10jun2016
<b>Motivo y descripción del cambio:</b>	CDS 19

## INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR REDUCIDA

**Lyrica®**  
Pregabalina  
Solución  
2 g/100 mL

### 1. DENOMINACIÓN DISTINTIVA

Lyrica®

### 2. DENOMINACIÓN GENÉRICA

Pregabalina

### 3. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

---

#### Solución

Cada 100 mL contiene:

Pregabalina	2 g
Vehículo cbp	100 mL

---

### 4. INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Analgésico-Anticonvulsivante-Ansiolítico

Dolor neuropático

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

Epilepsia

La pregabalina está indicada como terapia complementaria en adultos con ataques parciales con o sin generalización secundaria.

Trastorno de ansiedad generalizada

La pregabalina está indicada para el tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada (TAG) en adultos.

Fibromialgia

La pregabalina está indicada para el control de la fibromialgia.

### 5. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

### 6. PRECAUCIONES GENERALES

Los pacientes con problemas hereditarios poco comunes de intolerancia a la galactosa y Lapp deficiencia de lactasa o malabsorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento.

Algunos pacientes diabéticos que aumentan de peso con los tratamientos de pregabalina pueden tener que ajustar sus medicamentos hipoglucémicos.

En la experiencia poscomercialización, ha habido informes de reacciones de hipersensibilidad, incluidos casos de angioedema. La pregabalina debe interrumpirse de inmediato si aparecen síntomas de angioedema, como hinchazón facial, perioral o de las vías aéreas superiores.

El tratamiento con pregabalina se ha asociado con mareos y somnolencia, que podrían aumentar la ocurrencia de lesiones accidentales (caídas) en la población anciana. También ha habido informes poscomercialización que indicaban pérdida de la conciencia, confusión y trastornos mentales.

En consecuencia, se debe advertir a los pacientes que tengan cuidado hasta que estén familiarizados con los efectos potenciales del medicamento.

En la experiencia poscomercialización, se informó visión borrosa transitoria y otros cambios en la agudeza visual en pacientes tratados con pregabalina. La interrupción de la pregabalina puede tener como resultado la resolución o mejora de estos síntomas visuales.

Existen datos insuficientes para el retiro de los productos medicinales antiepilépticos concomitantes, una vez que se logró el control de las convulsiones con la pregabalina como terapia de adición, para cambiar a monoterapia con pregabalina.

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

No se conoce que la pregabalina sea activa en los receptores asociados con el abuso de drogas. En la base de datos de poscomercialización se han informado casos de mal uso y abuso. Al igual que con cualquier medicamento activo en el SNC, evalúe cuidadosamente a los pacientes para detectar antecedentes de abuso de drogas y obsérvelos para detectar signos de mal uso o abuso de pregabalina (p. ej.: desarrollo de tolerancia, aumento escalonado de la dosis, conducta de búsqueda del medicamento).

Aunque los efectos de la interrupción sobre la reversibilidad de la insuficiencia renal no han sido estudiados de manera sistemática, se ha informado una mejora en la función renal después de la interrupción o la reducción de la dosis de pregabalina.

Aunque no se identificó una relación causal entre la exposición a la pregabalina y la insuficiencia cardíaca congestiva, ha habido informes de poscomercialización sobre la misma en algunos pacientes que recibían pregabalina. En estudios de corto plazo de pacientes sin enfermedades vasculares periféricas o cardíacas significativas, no hubo asociación aparente entre el edema periférico y las complicaciones cardiovasculares como la hipertensión y la insuficiencia cardíaca congestiva. Como existen datos limitados en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva severa, la pregabalina debe utilizarse con precaución en estos pacientes (ver sección Reacciones secundarias y adversas).

### **Efectos sobre la capacidad de conducir y usar máquinas**

La pregabalina puede causar mareos y somnolencia; en consecuencia, puede afectar la capacidad para conducir o usar máquinas. Se aconseja a los pacientes que no conduzcan, operen maquinarias complejas ni se involucren en otras actividades potencialmente peligrosas hasta que sepan si este medicamento afecta su capacidad para realizar estas actividades.

## **7. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA**

### **Embarazo**

No existen datos adecuados sobre el uso de la pregabalina en mujeres embarazadas.

Los estudios en animales han demostrado toxicidad reproductiva (ver sección Precauciones en relación con efecto de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y sobre fertilidad). Se desconoce el riesgo potencial para los humanos. En consecuencia, la pregabalina no debe utilizarse durante el embarazo a menos que el beneficio para la madre supere claramente el riesgo potencial para el feto. Las mujeres con posibilidades de quedar embarazadas deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos.

#### Lactancia

La pregabalina se excreta en la leche de mujeres en lactancia (ver Sección Farmacocinética y Farmacodinamia). Dado que la seguridad de pregabalina en infantes es desconocida, no se recomienda amamantar durante el tratamiento con pregabalina. Se debe tomar la decisión de discontinuar la lactancia o discontinuar el tratamiento con pregabalina teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la mujer.

### 8. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

El programa clínico de la pregabalina involucró a más de 12,000 pacientes que estuvieron expuestos a la pregabalina, de los cuales 7,000 participaban en estudios doble ciegos controlados con placebos. Las reacciones adversas informadas más comúnmente fueron mareos y somnolencia. Las reacciones adversas fueron de intensidad generalmente leve a moderada. En todos los estudios controlados, la tasa de discontinuación debido a reacciones adversas fue del 14% en pacientes que recibían pregabalina y del 5% en pacientes que recibían placebo. Las reacciones adversas más comunes causantes de la discontinuación en los grupos de tratamiento con pregabalina fueron los mareos y la somnolencia.

En el análisis conjunto de estudios clínicos, las reacciones adversas al medicamento selectas relacionadas con el tratamiento son enumeradas en la siguiente tabla por Clase de Sistemas y Órganos (por sus siglas en inglés). La frecuencia se ha basado en todas las reacciones adversas de toda causalidad en el conjunto de datos del estudio clínico [ (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 asociarse con la enfermedad subyacente o los medicamentos concomitantes.

**Tabla 1. Reacciones adversas obtenidas de la experiencia de los estudios clínicos**

Clase de Sistemas y Órganos	Reacciones adversas al fármaco
<b>Infecciones e infestaciones</b>	
Común	Nasofaringitis
<b>Trastorno linfático y hematológico</b>	
Poco común	Neutropenia
<b>Trastornos de nutrición y metabolismo</b>	
Común	Incremento del apetito
Poco común	Anorexia, hipoglucemia
<b>Trastornos psiquiátricos</b>	
Común	Estado de ánimo eufórico, confusión, irritabilidad, depresión, desorientación, insomnio, disminución de la libido
Poco común	Alucinación, nerviosismo, agitación, estado depresivo, euforia, cambios en el estado de ánimo, despersonalización, sueños anormales, dificultad para encontrar las palabras, aumento de la libido, anorgasmia
Raro	Ataque de pánico, desinhibición, apatía
<b>Trastorno del sistema nervioso</b>	



Muy común	Mareo, somnolencia
Común	Ataxia, coordinación anormal, temblores, disartria, amnesia, deterioro de la memoria, trastorno de atención, parestesias, hipoestesia, sedación, trastorno del equilibrio, letargo
Poco común	Síncopes, mioclonía, hiperactividad psicomotora, discinesia, mareo postural, temblor intencional, nistagmo, trastorno cognitivo, trastorno del habla, hiporreflexia, hiperestesia, sensación de ardor
Raro	Estupor, parosmia, hipoquinesia, ageusia, disgrafía
<b>Trastornos oculares</b>	
Común	Visión borrosa, diplopia
Poco común	Pérdida de la visión periférica, trastorno visual, inflamación ocular, defecto en el campo visual, menor agudeza visual, dolor de ojos, astenopia, fotopsia, ojos secos, aumento en el lagrimeo, irritación ocular
Raro	Oscilopsia, percepción de profundidad visual alterada, midriasis, estrabismo, resplandor visual
<b>Trastornos de laberinto y oído</b>	
Común	Vértigo
Poco común	Hiperacusia
<b>Trastornos cardiacos</b>	
Poco común	Taquicardia, bloqueo atrioventricular de primer grado, bradicardia sinusal
Raro	Taquicardia sinusal, arritmia sinusal
<b>Trastornos vasculares</b>	
Poco común	Hipotensión, hipertensión, bochornos, enrojecimiento, frío periférico
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino</b>	
Poco común	Disnea, epistaxis, tos, congestión nasal, rinitis, ronquidos
Raro	Sensación de opresión de la garganta, sequedad nasal
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
Común	Vómito, estreñimiento, flatulencia, distensión abdominal, sequedad en la boca
Poco común	Reflujo gastroesofágico, hipersecreción salival, hipoestesia oral
Raro	Ascitis, pancreatitis, disfagia
<b>Trastornos del tejido subcutáneo y piel</b>	
Poco común	Exantema papular, urticaria, sudoración
Raro	Sudor frío
<b>Trastornos del tejido conjuntivo y músculo-esquelético</b>	
Común	Calambre muscular, artralgias, lumbalgia, dolor de las extremidades, espasmo cervical
Poco común	Hinchazón articular, mialgia, contracciones musculares, dolor de cuello, rigidez muscular
Raro	Rabdomiolisis
<b>Trastornos urinarios y renales</b>	
Poco común	Incontinencia urinaria, disuria
Raro	Insuficiencia renal, oliguria
<b>Trastornos mamarios y sistema urogenital</b>	
Poco común	Disfunción eréctil, disfunción sexual, eyaculación retardada, dismenorrea
Raro	Mastalgia, amenorrea, supuración mamaria, crecimiento mamario.
<b>Trastornos generales y afección del sitio de administración</b>	
Común	Edema periférico, edema, caminar anormal, caída,

	sensación de embriaguez, sentirse anormal, fatiga
Poco común	Edema generalizado, opresión torácica, dolor, pirexia, sed, escalofríos, astenia
<b>Investigaciones</b>	
Común	Aumento de peso
Poco común	Incremento en los niveles de creatin fosfoquinasa en sangre, incremento de alanina aminotransferasa, incremento de aspartato aminotransferasa, de glucosa en sangre, conteo de plaquetas disminuido, disminución de potasio en sangre, disminución de peso
Raro	Conteo de leucocitos disminuido, aumento de creatinina en sangre

Las siguientes reacciones adversas fueron informados durante la SUPERVISIÓN DE POSCOMERCIALIZACIÓN:

Trastornos del sistema inmunológico: Poco común: hipersensibilidad; Raros: Angioedema, reacción alérgica

Trastornos del sistema nervioso: Muy común: cefalea; Poco comunes: pérdida de la conciencia, deterioro mental

Trastornos oculares: Raro: Queratitis

Trastornos cardíacos: Raro: Insuficiencia cardíaca congestiva

Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino: Raro: Edema pulmonar

Trastornos gastrointestinales: Comunes: náusea, diarrea; Raro: inflamación de la lengua

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Poco comunes: Hinchazón del rostro, prurito

Trastornos renales y urinarios: Raro: Retención urinaria

Trastornos del sistema reproductivo y las mamas: Raro: Ginecomastia

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración: Poco común: Malestar general

## 9. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

Como la pregabalina se excreta inalterada predominantemente en la orina, su metabolismo es insignificante en los humanos (<2 % de una dosis recuperada en la orina como metabolitos), no inhibe el metabolismo de medicamentos *in vitro* y no se une a las proteínas plasmáticas, es poco probable que produzca, o sea sometida a interacciones farmacocinéticas.

De acuerdo a ello, en los estudios *in vivo* no se observaron interacciones farmacocinéticas clínicamente relevantes entre la pregabalina y la fenitoína, la carbamazepina, el ácido valpróico, la lamotrigina, la gabapentina, el lorazepam, la oxicodona o el etanol. El análisis farmacocinético de la población indicaba que los antidiabéticos orales, los diuréticos, la insulina, el fenobarbital, la tiagabina y el topiramato no tuvieron un efecto clínicamente significativo sobre la depuración de la pregabalina.

La coadministración de pregabalina con los anticonceptivos orales noretisterona o etinilestradiol no afecta la farmacocinética de estado estable de ninguna de las sustancias. La pregabalina puede potenciar los efectos del etanol y el lorazepam. En estudios clínicos controlados, múltiples dosis orales de pregabalina coadministradas con oxicodona, lorazepam o etano no causaron efectos clínicamente importantes sobre la respiración. La pregabalina parece ser aditiva en el deterioro de la función cognitiva y motora bruta causado por la oxicodona.

En la experiencia poscomercialización, hay informes de insuficiencia respiratoria y coma en pacientes que tomaban pregabalina y otros medicamentos depresores del SNC. Existen informes de poscomercialización sobre eventos relacionados con una función reducida del tracto gastrointestinal inferior (p. ej.: obstrucción intestinal, íleo parálitico, constipación) cuando se coadministró pregabalina con medicamentos que tienen el potencial de producir constipación, como los analgésicos opioides.

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

## **10. PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD**

En los estudios farmacológicos convencionales de seguridad en animales, la pregabalina fue bien tolerada a dosis clínicamente relevantes. En estudios de toxicidad de dosis repetidas en ratas y monos se observaron efectos en el SNC, incluida hipoactividad, hiperactividad y ataxia. Se observó una mayor incidencia de atrofia retinal, comúnmente observada en ratas albinas ancianas, después de la exposición prolongada a la pregabalina a exposiciones  $\geq 5$  veces la exposición humana promedio a la dosis clínica recomendada máxima.

Teratogenicidad:

La pregabalina no fue teratogénica en ratones, ratas ni conejos. La toxicidad fetal en ratas y conejos ocurrió solo a exposiciones suficientemente superiores a la exposición humana. En estudios de toxicidad prenatal/posnatal, la pregabalina indujo toxicidad del desarrollo en las crías de las ratas a exposiciones  $>2$  veces la exposición humana recomendada máxima.

Mutagenicidad:

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

Carcinogenicidad:

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

En las ratas jóvenes los tipos de toxicidad no difieren cualitativamente de aquellos observados en las ratas adultas. No obstante, las ratas jóvenes son más sensibles. A exposiciones terapéuticas, hubo evidencia de signos clínicos en el SNC de hiperactividad y bruxismo, y algunos cambios en el crecimiento (supresión transitoria del aumento del peso corporal). Los efectos sobre el ciclo estro fueron observados a 5 veces la

exposición terapéutica humana. Se observaron efectos neuroconductuales/cognitivos en las ratas jóvenes de 1 a 2 semanas después de la exposición >2 veces (respuesta de sobresalto acústico) o >5 veces (aprendizaje/memoria) la exposición terapéutica humana. La menor respuesta de sobresalto acústico se observó en las ratas jóvenes de 1 a 2 semanas después de la exposición a >2 veces la exposición terapéutica humana. Nueve semanas después de la exposición, este efecto ya no era observable.

## 11. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

El rango de dosis es de 150 a 600 mg por día administrados en dos a tres dosis divididas. La pregabalina puede tomarse con o sin alimentos.

### Dolor neuropático

El tratamiento con pregabalina puede iniciarse a una dosis de 150 mg por día. Según la respuesta individual del paciente y la tolerabilidad, la dosis puede aumentarse a 300 mg por día después de un intervalo de 3 a 7 días, y si es necesario, hasta una dosis máxima de 600 mg por día después de un intervalo adicional de 7 días.

### Fibromialgia

El rango de dosis habitual para la mayoría de los pacientes es de 300 a 450 mg por día administrados en dos dosis divididas. Algunos pacientes pueden obtener beneficios adicionales a 600 mg por día. Las dosis deben comenzar en los 75 mg dos veces al día (150 mg/día) y pueden aumentarse a 150 mg dos veces por día (300 mg/día) dentro de 1 semana según la eficacia y la tolerabilidad. Los pacientes que no experimentan beneficios suficientes con 300 mg/día pueden aumentar sus dosis adicionalmente a 225 mg dos veces al día (450 mg/día). Si es necesario, en algunos pacientes, según la respuesta individual y la tolerabilidad, se puede aumentar la dosis al máximo de 600 mg/día después de una semana adicional.

### Epilepsia

El tratamiento con pregabalina puede iniciarse con una dosis de 150 mg por día. Según la respuesta individual del paciente y la tolerabilidad, la dosis puede aumentarse hasta 300 mg por día después de 1 semana. La dosis máxima de 600 mg por día puede alcanzarse después de una semana adicional.

### Trastorno de ansiedad generalizada

El rango de dosis es de 150 a 600 mg por día administrados en dos o tres dosis divididas. La necesidad de tratamiento debe reevaluarse con regularidad.

El tratamiento con pregabalina puede iniciarse con una dosis de 150 mg por día. Según la respuesta individual del paciente y la tolerabilidad, la dosis puede aumentarse hasta 300 mg por día después de 1 semana. Después de una semana adicional, la dosis puede aumentarse a 450 mg por día. La dosis máxima de 600 mg por día puede alcanzarse después de una semana adicional.

### Interrupción de la pregabalina

Si debe discontinuarse la pregabalina, se recomienda hacerlo gradualmente durante un mínimo de 1 semana.

### *Pacientes con deterioro renal*

La reducción de la dosis en pacientes que tienen la función renal comprometida debe individualizarse según la depuración de creatinina ( $CL_{cr}$ ) (ver sección Farmacocinética y farmacodinamia), como se indica en la Tabla 2 determinada mediante el uso de la siguiente fórmula:

$$CL_{cr} \text{ (ml/min.)} = \frac{[140 - \text{edad (años)}] \times \text{peso (kg)}}{72 \times \text{creatinina sérica (mg/dl)}} \text{ (x 0,85 en el caso de pacientes femeninas)}$$

En el caso de los pacientes que reciben hemodiálisis, la dosis diaria de pregabalina debe ajustarse según la función renal. Además de la dosis diaria, debe administrarse una dosis complementaria inmediatamente después de cada tratamiento de hemodiálisis de 4 horas (consulte la Tabla 2).

**Tabla 2. Ajuste de la dosis de pregabalina según la función renal**

Depuración de creatinina (CL <sub>cr</sub> ) (ml/min.)	Dosis diaria total de pregabalina*		Régimen de dosis
	Dosis inicial (mg/día)	Máximo Dosis (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 complementaria después de la hemodiálisis (mg)			
	25	100	Dosis única+

TID = Tres dosis divididas

BID = Dos dosis divididas

QD = Dosis diaria única

\* La dosis diaria total (mg/día) debe dividirse como lo indica el régimen de dosis para proporcionar mg/dosis

+ La dosis complementaria es una dosis única adicional

#### *Uso en pacientes con deterioro hepático*

No es necesario realizar ningún ajuste en la dosis para los pacientes que tienen deterioro hepático (ver sección Farmacocinética y Farmacodinamia).

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

La seguridad y efectividad de la pregabalina en pacientes pediátricos menores de 12 años y adolescentes no ha sido establecida.

No se recomienda el uso en niños (ver sección Precauciones con relación con efectos de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y sobre fertilidad).

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

Los pacientes ancianos pueden necesitar una reducción de la dosis de pregabalina debido a una reducción de la función renal (ver sección Precauciones en relación con efecto de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y sobre fertilidad).

**Tabla 3. Extracciones con la jeringa necesarias para administrar la dosis prescrita de Lyrica oral**

Dosis de Lyrica (mg)	Volumen total de solución (mL)	Primera extracción con la jeringa (mL)	Segunda extracción con la jeringa (mL)	Tercera extracción con la jeringa (mL)
25	1.25	1.25	No es necesaria	No es necesaria
50	2.5	2.5	No es necesaria	No es necesaria
75	3.75	3.75	No es necesaria	No es necesaria
100	5	5	No es necesaria	No es necesaria
150	7.5	5	2.5	No es necesaria
200	10	5	5	No es necesaria
225	11.25	5	5	1.25

300	15	5	5	5
-----	----	---	---	---

## 12. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL

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

En la experiencia de poscomercialización, los eventos adversos informados más comúnmente observados cuando se tomó pregabalina en sobredosis incluyeron trastorno afectivo, somnolencia, estado de confusión, depresión, agitación y excitabilidad. También se reportaron convulsiones.

El tratamiento de la sobredosis de pregabalina debe incluir medidas generales de respaldo y puede incluir hemodiálisis si es necesario (ver sección Dosis y vía de administración Tabla 2).

## 13. PRESENTACIONES

Caja con frasco con 105 mL (2 g/100 mL), tapa, jeringa y adaptador para frasco.

## 14. LEYENDAS DE PROTECCIÓN

Su venta requiere receta médica.  
No se deje al alcance de los niños.  
No se use en el embarazo y lactancia y menores de 12 años.  
Literatura exclusiva para médicos.

Reporte las sospechas de reacción adversa al correo:  
[farmacovigilancia@cofepris.gob.mx](mailto:farmacovigilancia@cofepris.gob.mx) y [MEX.AEReporting@pfizer.com](mailto:MEX.AEReporting@pfizer.com)

## 15. NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO

**Pfizer, S.A. de C.V.**  
Km. 63 Carretera México-Toluca  
Zona Industrial, C.P. 50140  
Toluca, México.

## 16. NÚMERO DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO

**Registro Numero SSA: 186M2014 SSA IV**  
® Marca Registrada

**Clave de IPP: 163300415J0136**  
**Fecha de aprobación: 23-Jan-2017**

<i>Para control Interno de Pfizer</i>	
<b>Elaboró:</b>	L. Verónica Hernández Bravo
<b>Fecha de elaboración:</b>	18-ago-2016
<b>Médico que revisó y aprobó:</b>	Martha Pastrana
<b>Fecha de Aprobación:</b>	11 julio 2016
<b>Referencia:</b>	CDS 10jun2016
<b>Motivo y descripción del cambio:</b>	CDS 19

