

## INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

**Lyrica®**  
Pregabalina  
Cápsulas  
**25 mg, 50 mg, 75 mg, 150 mg, 300 mg**

### 1. DENOMINACIÓN DISTINTIVA

Lyrica®

### 2. DENOMINACIÓN GENÉRICA

Pregabalina

### 3. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

---

Cápsulas

Cada cápsula contiene:

Pregabalina	25 mg	50 mg	75 mg	150 mg	300 mg
Excipiente c.b.p.	1 cápsula	1 cápsula	1 cápsula	1 cápsula	1 cápsula

---

### 4. INDICACIONES TERAPÉUTICAS

#### Dolor neuropático

Pregabalina está indicada para el tratamiento del dolor neuropático (periférico y central) en adultos.

#### Epilepsia

Pregabalina está indicada como terapia coadyuvante en pacientes adultos con epilepsia parcial con o sin generalización secundaria.

#### Trastorno de Ansiedad Generalizada

Pregabalina está indicada para el tratamiento del Trastorno de Ansiedad Generalizada (GAD) en adultos.

#### Fibromialgia

Pregabalina está indicada en el tratamiento de la fibromialgia en adultos.

### 5. FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA

#### **Propiedades Farmacocinéticas**

Los parámetros farmacocinéticos de pregabalina en el estado estacionario son similares en voluntarios sanos, pacientes con epilepsia recibiendo medicamentos antiepilépticos y pacientes con dolor crónico.

#### Absorción:

Pregabalina se absorbe rápidamente cuando se administra en ayuno; con concentraciones plasmáticas máximas que una hora después de la administración tanto de dosis únicas o múltiples. La biodisponibilidad oral de pregabalina es  $\geq 90\%$  y es independiente de la dosis. Después de la administración repetida, el estado estacionario se alcanza en un plazo de 24 a 48 horas. La tasa de absorción de pregabalina disminuye cuando se administra con alimentos resultando en una disminución en la  $C_{max}$  de aproximadamente 25-30% y un retraso en la  $t_{max}$  de aproximadamente 2.5 horas. Sin embargo, la administración de pregabalina con alimentos no tiene un efecto clínico significativo en el grado de absorción de pregabalina.

#### Distribución:

En estudios preclínicos, se ha demostrado que pregabalina atraviesa fácilmente la barrera hematoencefálica en ratones, ratas, y monos. Se ha demostrado que la pregabalina atraviesa la placenta en ratas y está presente en la leche de ratas en periodo de lactancia. En humanos, el volumen de distribución aparente de la pregabalina después de la administración oral es de aproximadamente 0.56 L/kg. Pregabalina no se une a proteínas plasmáticas.

#### Metabolismo:

Pregabalina experimenta un metabolismo insignificante en humanos. Después de una dosis radiomarcada de pregabalina, aproximadamente el 98% de la radioactividad recuperada en la orina era pregabalina intacta. El derivado N-metilado de pregabalina, metabolito principal de pregabalina encontrado en la orina, constituyó 0.9% de la dosis. En estudios preclínicos, no hubo señal de racemización de pregabalina del enantiómero S al enantiómero R.

#### Eliminación:

Pregabalina es eliminada de la circulación sistémica principalmente por excreción renal como fármaco no modificado.

La vida media de eliminación de pregabalina es de 6.3 horas. La depuración plasmática de pregabalina y la depuración renal son proporcionales a la depuración de creatinina (ver sección Propiedades farmacocinéticas, farmacocinética en grupos especiales de pacientes, insuficiencia renal).

Es necesario ajuste de la dosis en pacientes con reducción del funcionamiento renal sometidos a hemodiálisis (ver sección Dosis y vía de administración).

#### Linealidad / no-linealidad:

La farmacocinética de pregabalina es lineal en el rango de dosis diaria recomendada. La variabilidad farmacocinética intersujeto para pregabalina es baja ( $< 20\%$ ). La farmacocinética de dosis múltiples es predecible a partir de los datos de dosis únicas. Por lo tanto, no es necesario el monitoreo rutinario de la concentración plasmática de pregabalina.

#### Farmacocinética en grupos especiales de pacientes

##### Género

Los estudios clínicos indican que el género no ejerce influencia clínicamente significativa en las concentraciones plasmáticas de pregabalina.

##### Insuficiencia renal

La depuración de pregabalina es directamente proporcional a la depuración de creatinina. Además pregabalina es eliminada eficazmente del plasma por hemodiálisis (tras un tratamiento de hemodiálisis de 4 horas las concentraciones plasmáticas de pregabalina se reducen aproximadamente en un 50%). Debido a que la eliminación renal es la principal vía de eliminación, es necesaria la reducción de la dosis en pacientes con insuficiencia renal y una dosis complementaria tras la hemodiálisis (ver sección Dosis y vía de administración Tabla 1).

#### Insuficiencia hepática

No se llevaron a cabo estudios farmacocinéticos específicos en pacientes con insuficiencia hepática. Debido a que pregabalina no experimenta un metabolismo significativo y se excreta predominantemente como un fármaco no modificado en la orina, no es de esperarse que la alteración del funcionamiento hepático modifique en forma significativa las concentraciones plasmáticas de pregabalina.

#### Ancianos (mayores de 65 años de edad)

La depuración de pregabalina tiende a reducirse al aumentar la edad. Esta reducción de la depuración de pregabalina oral es consistente con las disminuciones en la depuración de creatinina asociadas con el aumento de edad. La reducción de la dosis de pregabalina puede ser requerida en pacientes que tengan una función renal comprometida relacionada con la edad (ver sección Dosis y vía de administración Tabla 1).

#### Madres lactantes

La farmacocinética de 150 mg de pregabalina administrada cada 12 horas (dosis de 300 mg) fue evaluada en 10 mujeres lactantes al menos 12 semanas después del parto. La lactancia tuvo poca o ninguna influencia en la farmacocinética de pregabalina. Pregabalina se excretó en la leche materna con concentraciones promedio establecen el estado estacionario de aproximadamente 76% de las que se encontraban en el plasma materno. La dosis diaria promedio estimada de pregabalina que los lactantes recibieron a partir de la leche materna (suponiendo un consumo medio de la leche de 150 mL/kg/día) era 0,31 mg/kg/día, lo cual en una base de mg/kg sería aproximadamente 7% de la dosis materna.

### Propiedades Farmacodinámicas

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

La sustancia activa, Pregabalina, es un análogo del ácido gamma-aminobutírico ((S)-3-(aminometilo)-5-ácido-metilexanoico).

#### Mecanismo de acción

La pregabalina se fija 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 lesión en nervio ha demostrado que la pregabalina reduce la liberación de calcio dependiente de neurotransmisores pro-nociceptivo en la médula espinal, posiblemente, al interrumpir el tráfico de calcio y/o reducción en las corrientes de calcio. La evidencia de otros modelos animales con lesión en nervio sugiere que las actividades antinociceptivo de la pregabalina también pueden ser mediadas a través de la interacción con las vías descendientes noradrenergica y serotoninérgica.

#### Experiencia clínica

##### Dolor neuropático

Se ha demostrado la eficacia de pregabalina en estudios en neuropatía diabética y neuralgia post herpética. La eficacia no ha sido estudiada en otros modelos de dolor neuropático.

Pregabalina ha sido estudiada en 9 estudios clínicos controlados de hasta 13 semanas con dos dosificaciones al día y hasta 8 semanas con tres dosificaciones al día. En general, los perfiles de seguridad y eficacia para el régimen de dosificación de dos veces al día fueron similares a los del régimen de tres veces al día.

En estudios clínicos con duración de hasta 13 semanas, una reducción en el dolor fue observada por una semana y mantenida a través del período de tratamiento.

En estudios clínicos controlados el 35% de los pacientes tratados con pregabalina y 18% de los pacientes con placebo experimentaron una mejoría del 50% en la escala del dolor. Para los pacientes que no experimentaron somnolencia, tal mejora fue observada en el 33% de los pacientes tratados con pregabalina y 18% de los pacientes tratados con placebo. Para los pacientes que experimentaron somnolencia los rangos de respuesta fueron de 48% en pregabalina y 16% con placebo.

#### Fibromialgia

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

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

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

El tratamiento con pregabalina produjo mejorías significativas en los resultados en el sueño reportados por el paciente en los 4 estudios de dosis fija, medidos por la subescala de trastorno del sueño de la Escala de sueño del Estudio de resultados médicos (MOS-SS), el índice de problemas en general con el sueño de la MOS-SS y el diario de calidad del sueño.

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

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

#### Epilepsia

Pregabalina ha sido estudiada en 3 estudios clínicos controlados de 12 semanas de duración con dos o tres dosificaciones al día. En general, los perfiles de seguridad y eficacia para los regímenes de dosificación de dos o tres veces al día fueron similares. Una reducción en la frecuencia de convulsiones fue observada en la primera semana de tratamiento.

#### Trastorno de Ansiedad Generalizada

Pregabalina ha sido estudiada en 6 estudios controlados de 4-6 semanas de duración, un estudio en ancianos de 8 semanas de duración y un estudio a largo plazo de prevención de recaídas con una fase doble ciego de prevención de recaídas de 6 meses de duración.

En la primera semana se observó un alivio de los síntomas del trastorno de ansiedad generalizada como se reflejó en la escala de valoración de la ansiedad de Hamilton (HAM-A).

En los estudios clínicos controlados (4-8 semanas de duración) el 52% de los pacientes tratados con pregabalina y el 38% de los que recibieron placebo mejoraron la puntuación total de la HAM-A en al menos un 50% desde la visita basal hasta la finalización del estudio.

## **6. CONTRAINDICACIONES**

Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes.

## **7. PRECAUCIONES GENERALES**

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

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

Ha habido reportes en la experiencia post-comercialización de reacciones de hipersensibilidad, incluyendo casos de angioedema. La pregabalina debe discontinuarse inmediatamente si ocurren síntomas de angioedema, tal como hinchazón facial, perioral, o de las vías respiratorias.

El tratamiento con pregabalina ha sido asociado con mareo y somnolencia, lo cual puede incrementar la ocurrencia de lesión accidental (caída) en la población de adultos mayores. También ha habido reportes post-comercialización de pérdida de la consciencia, confusión, y alteración de la función mental. Por lo tanto, se les deberá aconsejar a los pacientes que tengan precaución hasta que se familiaricen con los efectos potenciales del fármaco.

En la experiencia posterior a la comercialización, se ha reportado visión borrosa transitoria y otros cambios en la agudeza visual en pacientes tratados con pregabalina. La suspensión de la pregabalina puede dar como resultado la resolución o la mejoría de estos síntomas visuales.

No hay datos suficientes que permitan suprimir la medicación antiepiléptica concomitante, tras alcanzar el control de las crisis con pregabalina en el tratamiento combinado, para lograr la monoterapia con pregabalina.

En algunos pacientes se ha observado síntomas de supresión tras la interrupción del tratamiento con pregabalina a corto como a largo plazo. Se han mencionado los siguientes eventos: insomnio, dolor de cabeza, náusea, ansiedad, hiperhidrosis y diarrea (ver sección Reacciones secundarias y adversas).

No se ha determinado si la pregabalina es activa en receptores relacionados con el abuso de drogas. Se han reportado casos de uso indebido y abuso en la base de datos posteriores a la comercialización. Al igual que con cualquier fármaco activo en el sistema nervioso central, evalúe cuidadosamente al paciente para determinar si tiene antecedentes de drogadicción y observe si hay indicios de uso indebido o abuso de la pregabalina (p. ej.: desarrollo de la tolerancia, incremento de la dosis, comportamiento de búsqueda compulsiva del medicamento).

A pesar de que los efectos de la discontinuación en la reversibilidad de la insuficiencia renal no se han estudiado sistemáticamente, se reportó mejoría en el funcionamiento renal tras discontinuación o reducción de dosis de pregabalina.

Aunque no se ha identificado una relación causal entre la exposición a pregabalina y la insuficiencia cardíaca congestiva, se han recibido reportes post-comercialización de insuficiencia cardíaca congestiva en algunos pacientes que reciben pregabalina. En estudios a corto plazo en pacientes sin enfermedad vascular periférica o cardíaca clínicamente significativa, no hubo una asociación aparente entre edema periférico y complicaciones cardiovasculares como hipertensión o insuficiencia cardíaca congestiva. Como se cuenta con datos limitados sobre pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva severa, pregabalina debe ser usada con cautela en este grupo de pacientes. (Ver sección Reacciones secundarias y adversas).

### **Efectos en la capacidad para conducir y usar maquinaria**

Pregabalina puede causar mareo y somnolencia por lo que puede afectar la capacidad para conducir o usar maquinaria. Se aconseja a los pacientes que no conduzcan, manejen maquinaria pesada ni realicen otras actividades potencialmente peligrosas hasta que se sepa si este medicamento afecta su capacidad para realizar estas actividades.

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

### **Embarazo**

No se tienen datos suficientes sobre el uso de 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). El riesgo potencial para los humanos se desconoce. Por lo tanto, pregabalina no debe usarse durante el embarazo a menos que el beneficio para la madre sobrepase el riesgo potencial para el feto. Es necesario usar anticoncepción en mujeres con potencial reproductivo.

### **Lactancia**

Pregabalina se excreta en la leche de mujeres lactantes (ver sección Farmacocinética y Farmacodinamia). Dado que la seguridad de pregabalina en lactantes es desconocida, la lactancia no se recomienda durante el tratamiento con pregabalina. Se debe tomar la decisión de interrumpir la lactancia o interrumpir la terapia 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**

En el programa clínico de pregabalina participaron más de 12,000 pacientes que fueron expuestos a pregabalina, de los cuales más de 7000 estaban en estudios controlados placebo doble ciego. Las reacciones adversas reportadas con más frecuencia fueron mareo y somnolencia. Las reacciones adversas en general fueron de intensidad leve a moderada. En todos los estudios controlados, la tasa de abandono debido a eventos adversos fue del 14% para pacientes que recibían pregabalina y 5% para pacientes que recibían placebo. Las reacciones adversas más comunes que resultan en el abandono en los grupos de tratamiento con pregabalina fueron el mareo y la somnolencia.

Las reacciones adversas al medicamento seleccionadas que se relacionaron con el tratamiento en el análisis acumulado de los estudios clínicos se mencionan en la siguiente tabla por Clase de Sistemas y Órganos (SOC, por sus siglas en inglés). La frecuencia se ha basado en todas las reacciones adversas al medicamento 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 listadas también pueden asociarse con enfermedades subyacentes y medicamentos concomitantes.

Reacciones adversas al medicamento provenientes de la experiencia de los ensayos 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, 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, artralgiás, 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 creatinina 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 al medicamento fueron reportadas durante la POST-COMERCIALIZACION:

Trastornos del sistema inmune: Poco común: hipersensibilidad; Raros: Angioedema, reacción alérgica  
Trastornos del sistema nervioso: Muy común: Cefalea; Poco comunes: Pérdida de la conciencia, daño mental.

Trastornos oculares: Raro: Queratitis

Trastornos cardiacos: Raro: Insuficiencia cardiaca congestiva.

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

Trastornos gastrointestinales: Comunes: Náusea, diarrea; Raro: Inflamación de la lengua

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

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo: Poco comunes: Inflamación de la cara, prurito.

Trastornos urinarios y renales: Raro: Retención urinaria

Trastornos del sistema reproductivo y mamario: Raro: Ginecomastia

## 10. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GENÉRO



Dado que la pregabalina se excreta principalmente sin cambios en la orina, experimenta un metabolismo insignificante en humanos (<2% de una dosis se recupera en la orina en forma de metabolitos), no inhibe el metabolismo del fármaco *in vitro*, y no se une a las proteínas plasmáticas, pregabalina tiene poca probabilidad de producir, o someterse a, interacciones farmacocinéticas.

Por consiguiente, en estudios *in vivo* no se observaron interacciones farmacocinéticas clínicamente relevantes entre pregabalina y fenitoína, carbamazepina, ácido valproíco, lamotrigina, gabapentina, lorazepam, oxycodona o etanol. El análisis de la farmacocinética poblacional indica que los antidiabéticos orales, diuréticos, insulina, fenobarbital, tiagabina y topiramato no produjeron efecto clínicamente significativo sobre la depuración de pregabalina.

La administración concomitante de pregabalina con los anticonceptivos orales noretisterona y/o etinil estradiol no influye en la farmacocinética en estado estable de cualquiera de las sustancias. La pregabalina puede potenciar los efectos del etanol y lorazepam. En estudios clínicos controlados, las dosis orales múltiples de pregabalina coadministradas con oxycodona, lorazepam, o etanol no resultaron en efectos clínicamente importantes en relación a la respiración. La pregabalina parece tener un efecto aditivo en la alteración de la función cognitiva y motora causada por oxycodona.

En la experiencia post-comercialización, existen reportes de insuficiencia respiratoria y coma en pacientes que toman pregabalina y otros medicamentos depresivos CNS. Existen reportes post-comercialización de eventos relacionados con una disminución en la función del tracto gastrointestinal inferior (ejemplo: obstrucción intestinal, íleo paralítico, constipación) cuando pregabalina fue administrada concomitantemente con medicamentos que tienen el potencial de producir estreñimiento como los analgésicos opioides.

No se realizaron estudios específicos de interacción farmacodinámica en voluntarios adultos mayores.

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

Ver sección Reacciones secundarias y adversas

## 12. PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE FERTILIDAD.

En estudios convencionales farmacológicos de seguridad en animales, la pregabalina fue bien tolerada a dosis clínicamente relevantes. En estudios de toxicidad con dosis repetida en ratas y monos se observaron efectos CNS, incluyendo hipoactividad, hiperactividad y ataxia. Se observó un incremento en la incidencia de atrofia retinal comúnmente observada en ratas albinas de edad avanzada tras la exposición a largo plazo a pregabalina, con exposiciones  $\geq 5$  veces la exposición media humana a la dosis clínica máxima recomendada.

Teratogénesis:

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

Mutagénesis:

Pregabalina no es genotóxica basándose en resultados de una batería de pruebas *in vitro* e *in vivo*.

Carcinogénesis:

Se realizaron estudios de carcinogenicidad de 2 años con pregabalina en ratas y ratones. No se observaron tumores en las ratas expuestas a dosis hasta 24 veces la exposición humana media a dosis clínicas máximas recomendadas de 600 mg/día. En ratones, no se observó aumento en la incidencia de tumores a exposiciones similares a la exposición humana media, pero se observó un aumento en la incidencia de hemangiosarcoma a exposiciones mayores. El mecanismo no genotóxico de formación de tumor inducido por pregabalina en ratón involucra cambios en plaquetas y proliferación de células endoteliales asociadas. Estos cambios en las plaquetas no estuvieron presentes en ratas ni en humanos, esto basado en datos clínicos a corto plazo y largo plazo limitado. No hay evidencia que sugiera un riesgo asociado a humanos.

En ratas juveniles los tipos de toxicidad no difieren cualitativamente de aquellos observados en ratas adultas. Sin embargo, las ratas juveniles son más sensibles. A exposiciones terapéuticas, hubo evidencia de signos clínicos CNS de hiperactividad y bruxismo y algunos cambios en el crecimiento (supresión de obtención de peso corporal transitorio). Los efectos en el ciclo estral fueron observados a exposiciones 5 veces la exposición terapéutica humana. Se observaron efectos neuroconductuales/cognitivos en ratas juveniles a 1-2 semanas tras la exposición >2 veces (respuesta de sobresalto acústico) o >5 veces (aprendizaje/memoria) la exposición terapéutica humana. Se observó una reducción en la respuesta de sobresalto acústico en ratas juveniles a la 1-2 semanas tras la exposición a >2 veces la exposición terapéutica humana. A las nueve semanas de la exposición, este efecto ya no se observó

### 13. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

El rango de dosis es de 150 a 600 mg por día, dividiendo su administración en dos o tres tomas.

Pregabalina se administra por vía oral con o sin alimentos.

#### Dolor neuropático

El tratamiento con pregabalina puede comenzarse a una dosis de 150 mg por día. Basándonos en la respuesta individual de los pacientes y la tolerabilidad, la dosificación puede incrementarse a 300 mg por día tras un intervalo de 3 a 7 días, y en caso necesario, a una dosis máxima de 600 mg por día después de un intervalo adicional de 7 días.

#### Fibromialgia

El rango de dosis usual para la mayoría de los pacientes es de 300 a 450 mg al día administrados en dos dosis divididas. Algunos pacientes pueden recibir un beneficio adicional con la dosis de 600 mg al día. La administración debe iniciarse con 75 mg dos veces al día (150 mg/día) y puede incrementarse a 150 mg dos veces al día (300 mg/día) en el lapso de 1 semana con base en la eficacia y la tolerabilidad. A los pacientes que no experimentan un beneficio suficiente con 300 mg/día se les puede incrementar la dosis a 225 mg dos veces al día (450 mg/día). Si fuera necesario, en algunos pacientes, con base en la respuesta y tolerabilidad individuales, la dosis puede aumentarse a un 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. Basándonos en la respuesta individual de los pacientes y la tolerabilidad, la dosificación puede incrementarse a 300 mg por día tras 1 semana. La dosificación 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 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 debemos descontinuar la administración de pregabalina, se recomienda hacerlo gradualmente durante un mínimo de una semana.

#### *Pacientes con insuficiencia renal*

La reducción de dosis en pacientes con función renal comprometida debe individualizarse de acuerdo a la depuración de creatinina (CL<sub>cr</sub>) (ver sección Propiedades farmacocinéticas, farmacocinética en grupos especiales de pacientes, insuficiencia renal), como se indica en la Tabla 1 utilizando la siguiente fórmula:

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

Para pacientes que reciban hemodiálisis, la dosis diaria de pregabalina debe ajustarse basándose en el funcionamiento renal. Además de la dosis diaria, una dosis suplementaria debe administrarse de inmediato después del tratamiento de hemodiálisis cada 4 horas (ver Tabla 1).

Tabla 1. Ajuste de dosis de pregabalina con base en la función renal

Depuración de Creatinina (CL <sub>cr</sub> ) (mL/min)	Dosis Diaria total de pregabalina*		Régimen de dosis
	Dosis inicial (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 complementaria después de hemodiálisis (mg)			
	25	100	Dosis única <sup>+</sup>

TID= Tres dosis divididas

BID = Dos dosis divididas

QD = Dosis única diaria

\* La dosis diaria total (mg/día) debe dividirse como se indica en el régimen de dosis para dar mg/dosis

+La dosis complementaria es una dosis única adicional

#### *Uso en pacientes con insuficiencia hepática*

No se requiere ajuste de dosis para pacientes con insuficiencia hepática (ver sección Propiedades farmacocinéticas, farmacocinética en grupos especiales de pacientes, insuficiencia hepática).

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

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

El uso en niños no es recomendado (ver sección Precauciones en relación con efecto de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y sobre fertilidad).

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

En pacientes de edad avanzada quizá se requiera una reducción de la dosis de pregabalina debido a una función renal disminuida (ver sección Propiedades farmacocinéticas, farmacocinética en grupos especiales de pacientes, ancianos (mayores de 65 años de edad).

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

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

En la experiencia post-comercialización, los eventos adversos reportados más comúnmente observados cuando la pregabalina fue tomada en sobredosis incluyeron trastorno afectivo, somnolencia, estado de confusión, depresión, agitación, e inquietud. También se reportaron convulsiones.

El tratamiento de la sobredosis de pregabalina debe incluir medidas generales de apoyo y puede incluir la hemodiálisis si es necesario (ver sección Dosis y vía de administración Tabla 1).

#### **15. PRESENTACIONES**

Caja con 14, 28 y 56 cápsulas de 25 mg, 50 mg, 75 mg, 150 mg ó 300 mg.

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

Consérvese a temperatura ambiente a no más de 25°C y en un lugar seco.  
Protéjase de la luz

#### **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.  
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)  
o a la línea de Pfizer 01800 401 2002.

#### **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:** 530M2004 SSA IV  
®Marca Registrada

**Clave de IPP: 163300415D0190**

**Fecha de aprobación: 20 de septiembre del 2016**

***Para control Interno de Pfizer***

<b>Elaboró:</b>	L. Verónica Hernández
<b>Fecha de elaboración:</b>	18-Ago-16
<b>Médico que revisó y aprobó:</b>	Martha Pastrana
<b>Fecha de Aprobación:</b>	11.jul.16
<b>Referencia:</b>	
<b>Motivo y descripción del cambio:</b>	

## INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR REDUCIDA

**Lyrica®**  
Pregabalina  
Cápsulas  
**25 mg, 50 mg, 75 mg, 150 mg, 300 mg**

### 1. DENOMINACIÓN DISTINTIVA

Lyrica®

### 2. DENOMINACIÓN GENÉRICA

Pregabalina

### 3. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

---

Cápsulas

Cada cápsula contiene:

Pregabalina	25 mg	50 mg	75 mg	150 mg	300 mg
Excipiente c.b.p.	1 cápsula	1 cápsula	1 cápsula	1 cápsula	1 cápsula

---

### 4. INDICACIONES TERAPÉUTICAS

#### Dolor neuropático

Pregabalina está indicada para el tratamiento del dolor neuropático (periférico y central) en adultos.

#### Epilepsia

Pregabalina está indicada como terapia coadyuvante en pacientes adultos con epilepsia parcial con o sin generalización secundaria.

#### Trastorno de Ansiedad Generalizada

Pregabalina está indicada para el tratamiento del Trastorno de Ansiedad Generalizada (GAD) en adultos.

#### Fibromialgia

Pregabalina está indicada en el tratamiento de la fibromialgia en adultos.

### 5. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes.

## 6. PRECAUCIONES GENERALES

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

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

Ha habido reportes en la experiencia post-comercialización de reacciones de hipersensibilidad, incluyendo casos de angioedema. La pregabalina debe discontinuarse inmediatamente si ocurren síntomas de angioedema, tal como hinchazón facial, perioral, o de las vías respiratorias.

El tratamiento con pregabalina ha sido asociado con mareo y somnolencia, lo cual puede incrementar la ocurrencia de lesión accidental (caída) en la población de adultos mayores. También ha habido reportes post-comercialización de pérdida de la consciencia, confusión, y alteración de la función mental. Por lo tanto, se les deberá aconsejar a los pacientes que tengan precaución hasta que se familiaricen con los efectos potenciales del fármaco.

En la experiencia posterior a la comercialización, se ha reportado visión borrosa transitoria y otros cambios en la agudeza visual en pacientes tratados con pregabalina. La suspensión de la pregabalina puede dar como resultado la resolución o la mejoría de estos síntomas visuales.

No hay datos suficientes que permitan suprimir la medicación antiepiléptica concomitante, tras alcanzar el control de las crisis con pregabalina en el tratamiento combinado, para lograr la monoterapia con pregabalina.

En algunos pacientes se ha observado síntomas de supresión tras la interrupción del tratamiento con pregabalina a corto como a largo plazo. Se han mencionado los siguientes eventos: insomnio, dolor de cabeza, náusea, ansiedad, hiperhidrosis y diarrea (ver sección Reacciones secundarias y adversas).

No se ha determinado si la pregabalina es activa en receptores relacionados con el abuso de drogas. Se han reportado casos de uso indebido y abuso en la base de datos posteriores a la comercialización. Al igual que con cualquier fármaco activo en el sistema nervioso central, evalúe cuidadosamente al paciente para determinar si tiene antecedentes de drogadicción y observe si hay indicios de uso indebido o abuso de la pregabalina (p. ej.: desarrollo de la tolerancia, incremento de la dosis, comportamiento de búsqueda compulsiva del medicamento).

A pesar de que los efectos de la discontinuación en la reversibilidad de la insuficiencia renal no se han estudiado sistemáticamente, se reportó mejoría en el funcionamiento renal tras discontinuación o reducción de dosis de pregabalina.

Aunque no se ha identificado una relación causal entre la exposición a pregabalina y la insuficiencia cardiaca congestiva, se han recibido reportes post-comercialización de insuficiencia cardiaca congestiva en algunos pacientes que reciben pregabalina. En estudios a corto plazo en pacientes sin enfermedad vascular periférica o cardiaca clínicamente significativa, no hubo una asociación aparente entre edema periférico y complicaciones cardiovasculares como hipertensión o insuficiencia cardiaca congestiva. Como se cuenta con datos limitados sobre pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva severa, pregabalina debe ser usada con cautela en este grupo de pacientes. (Ver sección Reacciones secundarias y adversas).

### **Efectos en la capacidad para conducir y usar maquinaria**

Pregabalina puede causar mareo y somnolencia por lo que puede afectar la capacidad para conducir o usar maquinaria. Se aconseja a los pacientes que no conduzcan, manejen maquinaria pesada ni realicen otras actividades potencialmente peligrosas hasta que se sepa si este medicamento afecta

su capacidad para realizar estas actividades.

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

### Embarazo

No se tienen datos suficientes sobre el uso de 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). El riesgo potencial para los humanos se desconoce. Por lo tanto, pregabalina no debe usarse durante el embarazo a menos que el beneficio para la madre sobrepase el riesgo potencial para el feto. Es necesario usar anticoncepción en mujeres con potencial reproductivo.

### Lactancia

Pregabalina se excreta en la leche de mujeres lactantes (ver sección Farmacocinética y Farmacodinamia). Dado que la seguridad de pregabalina en lactantes es desconocida, la lactancia no se recomienda durante el tratamiento con pregabalina. Se debe tomar la decisión de interrumpir la lactancia o interrumpir la terapia 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

En el programa clínico de pregabalina participaron más de 12,000 pacientes que fueron expuestos a pregabalina, de los cuales más de 7000 estaban en estudios controlados placebo doble ciego. Las reacciones adversas reportadas con más frecuencia fueron mareo y somnolencia. Las reacciones adversas en general fueron de intensidad leve a moderada. En todos los estudios controlados, la tasa de abandono debido a eventos adversos fue del 14% para pacientes que recibían pregabalina y 5% para pacientes que recibían placebo. Las reacciones adversas más comunes que resultan en el abandono en los grupos de tratamiento con pregabalina fueron el mareo y la somnolencia.

Las reacciones adversas al medicamento seleccionadas que se relacionaron con el tratamiento en el análisis acumulado de los estudios clínicos se mencionan en la siguiente tabla por Clase de Sistemas y Órganos (SOC, por sus siglas en inglés). La frecuencia se ha basado en todas las reacciones adversas al medicamento 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 listadas también pueden asociarse con enfermedades subyacentes y medicamentos concomitantes.

Reacciones adversas al medicamento provenientes de la experiencia de los ensayos 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, astenopía, fopsia, 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 creatinina 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 al medicamento fueron reportadas durante la POST-COMERCIALIZACION:

Trastornos del sistema inmune: Poco común: hipersensibilidad; Raros: Angioedema, reacción alérgica  
Trastornos del sistema nervioso: Muy común: Cefalea; Poco comunes: Pérdida de la conciencia, daño mental.

Trastornos oculares: Raro: Queratitis

Trastornos cardiacos: Raro: Insuficiencia cardiaca congestiva.

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

Trastornos gastrointestinales: Comunes: Náusea, diarrea; Raro: Inflamación de la lengua

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

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo: Poco comunes: Inflamación de la cara, prurito.

Trastornos urinarios y renales: Raro: Retención urinaria

Trastornos del sistema reproductivo y mamario: Raro: Ginecomastia

## 9. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

Dado que la pregabalina se excreta principalmente sin cambios en la orina, experimenta un metabolismo insignificante en humanos (<2% de una dosis se recupera en la orina en forma de metabolitos), no inhibe el metabolismo del fármaco *in vitro*, y no se une a las proteínas plasmáticas, pregabalina tiene poca probabilidad de producir, o someterse a, interacciones farmacocinéticas.

Por consiguiente, en estudios *in vivo* no se observaron interacciones farmacocinéticas clínicamente relevantes entre pregabalina y fenitoína, carbamazepina, ácido valproíco, lamotrigina, gabapentina, lorazepam, oxicodona o etanol. El análisis de la farmacocinética poblacional indica que los antidiabéticos orales, diuréticos, insulina, fenobarbital, tiagabina y topiramato no produjeron efecto clínicamente significativo sobre la depuración de pregabalina.

La administración concomitante de pregabalina con los anticonceptivos orales noretisterona y/o etinil estradiol no influye en la farmacocinética en estado estable de cualquiera de las sustancias. La pregabalina puede potenciar los efectos del etanol y lorazepam. En estudios clínicos controlados, las

dosis orales múltiples de pregabalina coadministradas con oxicodona, lorazepam, o etanol no resultaron en efectos clínicamente importantes en relación a la respiración. La pregabalina parece tener un efecto aditivo en la alteración de la función cognitiva y motora causada por oxicodona.

En la experiencia post-comercialización, existen reportes de insuficiencia respiratoria y coma en pacientes que toman pregabalina y otros medicamentos depresivos CNS. Existen reportes post-comercialización de eventos relacionados con una disminución en la función del tracto gastrointestinal inferior (ejemplo: obstrucción intestinal, íleo paralítico, constipación) cuando pregabalina fue administrada concomitantemente con medicamentos que tienen el potencial de producir estreñimiento como los analgésicos opioides.

No se realizaron estudios específicos de interacción farmacodinámica en voluntarios adultos mayores.

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

En estudios convencionales farmacológicos de seguridad en animales, la pregabalina fue bien tolerada a dosis clínicamente relevantes. En estudios de toxicidad con dosis repetida en ratas y monos se observaron efectos CNS, incluyendo hipoactividad, hiperactividad y ataxia. Se observó un incremento en la incidencia de atrofia retinal comúnmente observada en ratas albinas de edad avanzada tras la exposición a largo plazo a pregabalina, con exposiciones  $\geq 5$  veces la exposición media humana a la dosis clínica máxima recomendada.

### Teratogénesis:

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

### Mutagénesis:

Pregabalina no es genotóxica basándose en resultados de una batería de pruebas *in vitro* e *in vivo*.

### Carcinogénesis:

Se realizaron estudios de carcinogenicidad de 2 años con pregabalina en ratas y ratones. No se observaron tumores en las ratas expuestas a dosis hasta 24 veces la exposición humana media a dosis clínicas máximas recomendadas de 600 mg/día. En ratones, no se observó aumento en la incidencia de tumores a exposiciones similares a la exposición humana media, pero se observó un aumento en la incidencia de hemangiosarcoma a exposiciones mayores. El mecanismo no genotóxico de formación de tumor inducido por pregabalina en ratón involucra cambios en plaquetas y proliferación de células endoteliales asociadas. Estos cambios en las plaquetas no estuvieron presentes en ratas ni en humanos, esto basado en datos clínicos a corto plazo y largo plazo limitado. No hay evidencia que sugiera un riesgo asociado a humanos.

En ratas juveniles los tipos de toxicidad no difieren cualitativamente de aquellos observados en ratas adultas. Sin embargo, las ratas juveniles son más sensibles. A exposiciones terapéuticas, hubo evidencia de signos clínicos CNS de hiperactividad y bruxismo y algunos cambios en el crecimiento (supresión de obtención de peso corporal transitorio). Los efectos en el ciclo estral fueron observados a exposiciones 5 veces la exposición terapéutica humana. Se observaron efectos neuroconductuales/cognitivos en ratas juveniles a 1-2 semanas tras la exposición  $> 2$  veces (respuesta de sobresalto acústico) o  $> 5$  veces (aprendizaje/memoria) la exposición terapéutica humana. Se observó una reducción en la respuesta de sobresalto acústico en ratas juveniles a la 1-2 semanas tras

la exposición a >2 veces la exposición terapéutica humana. A las nueve semanas de la exposición, este efecto ya no se observó

## 11. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

El rango de dosis es de 150 a 600 mg por día, dividiendo su administración en dos o tres tomas.

Pregabalina se administra por vía oral con o sin alimentos.

### Dolor neuropático

El tratamiento con pregabalina puede comenzarse a una dosis de 150 mg por día. Basándonos en la respuesta individual de los pacientes y la tolerabilidad, la dosificación puede incrementarse a 300 mg por día tras un intervalo de 3 a 7 días, y en caso necesario, a una dosis máxima de 600 mg por día después de un intervalo adicional de 7 días.

### Fibromialgia

El rango de dosis usual para la mayoría de los pacientes es de 300 a 450 mg al día administrados en dos dosis divididas. Algunos pacientes pueden recibir un beneficio adicional con la dosis de 600 mg al día. La administración debe iniciarse con 75 mg dos veces al día (150 mg/día) y puede incrementarse a 150 mg dos veces al día (300 mg/día) en el lapso de 1 semana con base en la eficacia y la tolerabilidad. A los pacientes que no experimentan un beneficio suficiente con 300 mg/día se les puede incrementar la dosis a 225 mg dos veces al día (450 mg/día). Si fuera necesario, en algunos pacientes, con base en la respuesta y tolerabilidad individuales, la dosis puede aumentarse a un 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. Basándonos en la respuesta individual de los pacientes y la tolerabilidad, la dosificación puede incrementarse a 300 mg por día tras 1 semana. La dosificación 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 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 debemos descontinuar la administración de pregabalina, se recomienda hacerlo gradualmente durante un mínimo de una semana.

### *Pacientes con insuficiencia renal*

La reducción de dosis en pacientes con función renal comprometida debe individualizarse de acuerdo a la depuración de creatinina ( $CL_{cr}$ ) (ver sección Propiedades farmacocinéticas, farmacocinética en grupos especiales de pacientes, insuficiencia renal), como se indica en la Tabla 1 utilizando la siguiente fórmula:

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

Para pacientes que reciban hemodiálisis, la dosis diaria de pregabalina debe ajustarse basándose en el funcionamiento renal. Además de la dosis diaria, una dosis suplementaria debe administrarse de inmediato después del tratamiento de hemodiálisis cada 4 horas (ver Tabla 1).

Tabla 1. Ajuste de dosis de pregabalina con base en la función renal

Depuración de Creatinina (CL <sub>cr</sub> ) (mL/min)	Dosis Diaria total de pregabalina*		Régimen de dosis
	Dosis inicial (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 complementaria después de hemodiálisis (mg)			
	25	100	Dosis única <sup>+</sup>

TID= Tres dosis divididas

BID = Dos dosis divididas

QD = Dosis única diaria

\* La dosis diaria total (mg/día) debe dividirse como se indica en el régimen de dosis para dar mg/dosis

+La dosis complementaria es una dosis única adicional

#### Uso en pacientes con insuficiencia hepática

No se requiere ajuste de dosis para pacientes con insuficiencia hepática (ver sección Propiedades farmacocinéticas, farmacocinética en grupos especiales de pacientes, insuficiencia hepática).

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

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

El uso en niños no es recomendado (ver sección Precauciones en relación con efecto de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y sobre fertilidad).

#### Uso en personas de edad avanzada (mayores de 65 años de edad)

En pacientes de edad avanzada quizá se requiera una reducción de la dosis de pregabalina debido a una función renal disminuida (ver sección Propiedades farmacocinéticas, farmacocinética en grupos especiales de pacientes, ancianos (mayores de 65 años de edad)).

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

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

En la experiencia post-comercialización, los eventos adversos reportados más comúnmente observados cuando la pregabalina fue tomada en sobredosis incluyeron trastorno afectivo, somnolencia, estado de confusión, depresión, agitación, e inquietud. También se reportaron convulsiones.

El tratamiento de la sobredosis de pregabalina debe incluir medidas generales de apoyo y puede incluir la hemodiálisis si es necesario (ver sección Dosis y vía de administración Tabla 1).

### 13. PRESENTACIONES

Caja con 14, 28 y 56 cápsulas de 25 mg, 50 mg, 75 mg, 150 mg ó 300 mg.

### 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.  
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) o a la línea de Pfizer 01800 401 2002.

### 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:** 530M2004 SSA IV  
®Marca Registrada

**Clave de IPP:** 163300415D0190  
**Fecha de aprobación:** 20 de septiembre del 2016

<i>Para control Interno de Pfizer</i>	
<b>Elaboró:</b>	L. Verónica Hernández
<b>Fecha de elaboración:</b>	18-Ago-16
<b>Médico que revisó y aprobó:</b>	Martha Pastrana
<b>Fecha de Aprobación:</b>	11.jul.16
<b>Referencia:</b>	
<b>Motivo y descripción del cambio:</b>	