



LYRICA
(Pregabalina)
Cápsula dura

1. NOMBRE DEL PRODUCTO FARMACÉUTICO

LYRICA 25 mg Cápsula Dura
LYRICA 75 mg Cápsula Dura
LYRICA 150 mg Cápsula Dura

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula dura de LYRICA 25 mg, 75 mg y 150 mg contiene: 25 mg, 75 mg y 150mg de pregabalina, respectivamente.

Excipiente(s) con efecto conocido:

Cada cápsula dura de LYRICA 25 mg, 75 mg y 150 mg contiene 35 mg, 8.25 mg y 16.50 mg de lactosa monohidrato, respectivamente

Para obtener una lista completa de excipientes ver sección 11.1

3. VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Administración oral

4. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula dura

5. INDICACIONES

Dolor Neuropático, Dolor asociado con fibromialgia

[Precauciones relacionados con las indicaciones]

El diagnóstico de fibromialgia debería basarse cuidadosamente en los criterios internacionales tal como la clasificación de criterio (diagnóstico) del Colegio Americano de Reumatología y la droga debería ser administrada sólo cuando se haya realizado un diagnóstico definitivo.

6. CONTRAINDICACIONES (Esta droga está contraindicada en los siguientes pacientes)

Pacientes con historia de hipersensibilidad a algunos de los ingredientes del producto.

7. DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

Para el Dolor Neuropático

La dosis usual para adultos debe comenzar con 150 mg/día de pregabalina administrada en dos dosis divididas, y deberá aumentarse gradualmente hasta 300 mg/día durante una semana o más. La dosis debe ajustarse, dependiendo de la edad o los síntomas. Sin embargo, la dosis máxima diaria no debe exceder a 600mg, y deberá administrarse oralmente dos veces al día.

Para el Dolor asociado con la Fibromialgia

La dosis usual para adultos empieza con 150 mg/día de pregabalina administrada en dos dosis divididas y se debe aumentar gradualmente hasta 300 mg/día durante una semana o más y deberá mantenerse en 300 y 450 mg/día según sea necesario. La dosis debe ajustarse, dependiendo de la edad o síntomas. Sin embargo, la dosis máxima diaria no debe exceder los 450 mg, y debe administrarse oralmente dos veces al día.

[Precauciones relacionados con la dosis y administración]

(1) Si se tiene que descontinuar el tratamiento con esta droga, la dosis debe disminuirse gradualmente sobre un mínimo de una semana. [ver “Precauciones importantes”]

(2) Dado que la pregabalina se excreta predominantemente sin cambios en la orina. En un paciente con función renal reducida, la concentración plasmática de pregabalina puede aumentar y conducir a un incremento de las reacciones adversas. Por lo tanto, el estado de los pacientes debe ser cuidadosamente monitoreado y se debe tener precaución al usar pregabalina en estos pacientes. La dosis y el intervalo de dosificación en pacientes con insuficiencia renal deben ajustarse de acuerdo con el aclaramiento de creatinina, según se indica en la siguiente tabla. Para pacientes sometidos a hemodiálisis, además de la dosis diaria de pregabalina basada en el aclaramiento de creatinina en cada paciente, se debe administrar una dosis suplementaria inmediatamente después de cada tratamiento de hemodiálisis. Cuando se establecen varias dosificaciones, comenzar con la dosis más baja, y si la tolerabilidad se confirma y la respuesta es inadecuada, incrementar la dosis. La dosificación y la administración que se muestra aquí se basan en los resultados de simulación, por lo tanto se debe ajustar la dosis y la administración por cada paciente con un cuidadoso seguimiento. [ver “Farmacocinética”]

Para el Dolor Neuropático

Aclaramiento de Creatinina (mL/min)	≥ 60	≥ 30 - <60	≥ 15 - <30	<15	Dosis suplementaria Post-hemodiálisis*
Dosis diaria	150-600 mg	75 – 300 mg	25 – 150 mg	25 – 75 mg	-
Dosis inicial	75 mg dos veces al día	25 mg tres veces al día o 75 mg cada día	25 mg cada día o dos veces al día o 50 mg cada día	25 mg cada día	25 ó 50 mg
Dosis de mantenimiento	150 mg dos veces al día	50 mg tres veces al día o 75 mg dos veces al día	75 mg cada día	25 ó 50 mg cada día	50 ó 75 mg
Dosis máxima	300 mg dos veces al día	100 mg tres veces al día ó 150 mg dos veces al día	75 mg dos veces al día ó 150 mg cada día	75 mg cada día	100 ó 150 mg

* Basado en los resultados de una simulación cuando un paciente tiene una hemodiálisis de 4 horas cada 2 días, 6 horas después de la administración.

Para el dolor asociado a Fibromialgia

Aclaramiento de Creatinina (mL/min)	≥ 60	≥ 30 - <60	≥ 15 - <30	<15	Dosis suplementaria Post-hemodiálisis*

Dosis diaria	150 - 450 mg	75 – 225 mg	25 – 150 mg	25 – 75 mg	-
Dosis inicial	75 mg dos veces al día	25 mg tres veces al día o 75 mg cada día	25 mg cada día o dos veces al día o 50 mg cada día	25 mg cada día	25 ó 50 mg
Dosis de mantenimiento	150 mg dos veces al día	50 mg tres veces al día o 75 mg dos veces al día	75 mg cada día	25 ó 50 mg cada día	50 ó 75 mg
Dosis de mantenimiento (Dosis máxima)	225 mg dos veces al día	75 mg tres veces al día	100 mg cada día, 125 mg cada día o 75 mg dos veces al día	50 ó 75 mg cada día	75 ó 100 mg

* Basado en los resultados de una simulación cuando un paciente tiene una hemodiálisis de 4 horas cada 2 días, 6 horas después de la administración.

8. PRECAUCIONES

1. Administración cuidadosa (Esta droga deberá administrarse con cuidado en los siguientes pacientes)

- (1) Pacientes con insuficiencia renal [ver “Precauciones relacionadas a la dosis y administración” y “Farmacocinética”]
- (2) Pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva grave [Insuficiencia cardíaca congestiva puede aparecer en enfermedades cardiovasculares (ver “Reacciones Adversas”)]
- (3) Pacientes ancianos [ver “Precauciones importantes” y Uso en Ancianos”]
- (4) Pacientes con una historia de angioedema [ver “Reacciones Adversas”]

2. Precauciones Importantes

- (1) Se observaron mareos, somnolencia y pérdida del conocimiento durante el tratamiento con este fármaco, y se reportaron accidentes de tráfico debido a estos síntomas. Se debe aconsejar a los pacientes que no manejen maquinaria peligrosa, tal como conducir un automóvil durante el tratamiento. Se han reportado fracturas relacionadas con caídas causadas por estos síntomas, especialmente en pacientes ancianos. Por lo tanto, se requiere cuidado especial cuando se administra.
- (2) Después de una discontinuación abrupta de la droga, se puede observar, síntomas tales como insomnio, náusea, dolor de cabeza, diarrea, ansiedad e hiperhidrosis. Si el tratamiento de la droga tiene que ser discontinuada, la dosis debe reducirse gradualmente en un mínimo de una semana.
- (3) El aumento de peso puede ocurrir con el tratamiento con este fármaco, y por lo tanto los pacientes deben ser estrechamente monitoreados en caso de producirse obesidad o si apareciera algún signo de obesidad, se deberán tomar medidas apropiadas tales como una dieta adecuada y tratamiento con ejercicios. Dado que el aumento de peso se puede observar particularmente con el incremento de la dosis o con la administración a largo plazo, el peso corporal debe ser medido periódicamente.
- (4) Dado que este medicamento puede causar trastornos oculares como ambliopía, visión anormal, visión borrosa y diplopía, los doctores deben tener cuidado al preguntar a los pacientes acerca de los trastornos oculares en el momento del examen. Si aparece algún signo de anomalías, deben tomarse las medidas apropiadas. [ver “Otras Precauciones”]
- (5) El tratamiento para el dolor neuropático con pregabalina no constituye una terapia causal sino una terapia sintomática; en consecuencia, el médico deberá también realizar el diagnóstico y tratamiento

de la enfermedad la cual es considerada la causa del dolor y no debe prescribir pregabalina sin rumbo fijo.

3. Interacciones de la Droga

Precauciones para la co-administración (Esta droga debe ser administrada con cuidado cuando se co-administre con las siguientes drogas.)

Drogas	Signos, Síntomas y Tratamiento	Mecanismo y Factores de riesgo
Medicamentos depresores del SNC Analgésicos Opiáceos	Ha habido reportes de insuficiencia respiratoria y coma	Mecanismo no claro
Oxicodona Lorazepam Alcohol (bebida)	La pregabalina parece ser como un aditivo en la alteración de la función cognitiva y motora causada por estas drogas.	Debido al efecto aditivo
Drogas que desarrollen angioedemas (inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, etc.)	Los pacientes que toman estas drogas, las cuales son conocidas por tener una relación con las angioedemas, puede incrementar los riesgos de desarrollo de angioedemas (edema facial, edema bucal, edema cervical, etc.)	Mecanismo no claro
Drogas que desarrollen edema periférico (fármacos tiazolidina, etc.)	Los riesgos para desarrollar edema periférico pueden incrementarse debido a la co-administración de la pregabalina y a fármacos tiazolidina. Como los fármacos tiazolidina pueden causar incremento de peso y/o retención de líquidos, posiblemente lleve a exacerbar la insuficiencia cardiaca, tenga precaución cuando se co-administre pregabalina y estos agentes.	Mecanismo no claro

4. Reacciones Adversas

Neuralgia posherpética

En un estudio japonés de respuesta a la dosis, a largo plazo, el estudio de Fase II tardía distante, estudio Fase III distante y estudio a largo plazo, se observaron reacciones adversas en 1084 pacientes (64.5%) de 1680 pacientes quienes habían recibido pregabalina 75 a 600 mg/día dos veces al día o tres veces al día. Las reacciones adversas más comunes observadas fueron mareo, (393 pacientes, 23.4%), somnolencia (267 pacientes, 15.9%), y edema (179 pacientes, 10.7%). (Tabulación de los resultados del estudio hasta el momento de la aprobación).

Dolor asociado con la neuropatía periférica diabética

En un estudio comparativo doble-ciego japonés y estudio a largo plazo, en pacientes con dolor asociado a neuropatía periférica diabética se observaron reacciones adversas en 199 pacientes (65.9%) de 302 pacientes quienes habían recibido pregabalina de 150 a 600 mg/día dos veces al día. Las reacciones adversas más comunes observadas fueron somnolencia (74 pacientes, 24.5%), mareo (68 pacientes, 22.5%), y edemas (52 pacientes, 17.2%). (Tabulación de los resultados del estudio al momento de la aprobación).

Dolor asociado con lesiones de la medula espinal, dolor tras un accidente cerebro vascular y el dolor de esclerosis múltiple

En un estudio comparativo global doble-ciego en pacientes con dolor asociado con lesiones a la medula espinal y en un estudio japonés a largo plazo en pacientes con dolor asociado con lesiones en la medula espinal, dolor tras un accidente cerebro vascular y dolor de esclerosis múltiple, las reacciones adversas fueron observadas en 165 pacientes (76.7%) de 215 pacientes quienes habían recibido pregabalina 150 a 600 mg/día dos veces al día. Las reacciones adversas más frecuentes observadas fueron somnolencia (87 pacientes, 40.5%), mareo (43 pacientes, 20.0%), y edema (40 pacientes, 18.6%). (La tabulación de los resultados hasta el momento de la aprobación)

Fibromialgia

En un estudio comparativo doble-ciego japonés y a largo plazo, en pacientes con fibromialgia se observaron reacciones adversas en 295 pacientes (82.9%) de 356 pacientes quienes habían recibido pregabalina 300 a 450 mg/día dos veces al día. Las reacciones adversas más comunes observadas fueron somnolencia (141 pacientes, 39.6%), mareo (98 pacientes, 27.5%) e incremento de peso (56 pacientes, 15.7%). (Tabulación de los resultados del estudio al momento de la aprobación)

(1) Reacciones adversas clínicamente significativas

1) Mareo (mayores o iguales al 20%), somnolencia (mayor o igual al 20%) y pérdida de la conciencia (menor de 0.3%): Dado que la fractura relacionada con la caída asociada con la pérdida de conciencia puede producir somnolencia y mareo, se deben observar a los pacientes muy de cerca. Si se observaran anomalías, deben tomarse medidas apropiadas tales como discontinuación o reducción de la dosis.

2) Insuficiencia cardíaca (menor a 0.3%), edema pulmonar (incidencia desconocida*): Debido a que se ha reportado insuficiencia cardíaca y edema pulmonar, particularmente en pacientes con enfermedad cardiovascular, se deberá observar muy de cerca a los pacientes en riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca. Si se observaran anomalías, se deberá discontinuar la administración y tomar las medidas terapéuticas necesarias.

3) Rabdomiólisis (incidencia desconocida*): Dado que puede aparecer rabdomiólisis se deberá observar al paciente muy de cerca y cuando se reconozca mialgia, debilidad, aumento de CK (CPK), aumento de mioglobina en sangre/orina, etc. Se deberá discontinuar la administración y tomar las medidas apropiadas. Adicionalmente, se deberá tener precaución en caso ocurriera una insuficiencia renal aguda causado por la rabdomiólisis.

4) Insuficiencia renal (menor a 0.1%): Debido a que se ha reportado insuficiencia renal, si se observan anomalías, se debe discontinuar la administración y tomar medidas terapéuticas apropiadas.

5) Angioedema (incidencia desconocida*): Pueden ocurrir reacciones de hipersensibilidad tal como la angioedema en un paciente que recibe la droga, si se observara cualquier anomalía, se deberá discontinuar la administración inmediatamente y tomar las medidas terapéuticas apropiadas.

6) Hipoglicemia (menor del 0.3%)

Puede ocurrir hipoglicemia. Si se observan síntomas anormales de hipoglicemia, tales como sensación de debilidad, malestar general, sudor frío, temblores y alteraciones de la conciencia, se debe discontinuar la administración y tomar las medidas apropiadas.

7) Neumonía intersticial (incidencia desconocida*):

Debido a que la neumonía intersticial puede ocurrir, las condiciones clínicas tales como tos, disnea, fiebre deben ser cuidadosamente monitoreadas. Si se observan anomalías, se deben realizar exámenes como radiografía de tórax y tomografía computarizada de tórax. Se debe discontinuar la administración y tomar las medidas terapéuticas apropiadas, como la administración de corticosteroides suprarrenales.

8) Shock (incidencia desconocida*) y anafilaxia (menos de 0.1%):

Debido a que pueden aparecer shock y anafilaxis, los pacientes deben ser cuidadosamente monitoreados y si se observan anomalías, se debe discontinuar la administración y tomar las medidas terapéuticas apropiadas.

9) Síndrome Oculomucocutáneo (Síndrome Stevens-Johnson) (incidencia desconocida*) eritema multiforme (incidencia desconocida*):

Debido a que puede aparecer síndrome oculomucocutáneo y eritema multiforme los pacientes deben ser monitoreados cuidadosamente y si se observaran anomalías, se deberá discontinuar la administración, y tomar las medidas terapéuticas apropiadas.

10) Hepatitis fulminante (incidencia desconocida*), trastorno de la función hepática (0,4%)

Debido a que la hepatitis fulminante y el trastorno de la función hepática acompañados por incremento de AST (GOT) y de ALT (GPT), etc., los pacientes deben ser cuidadosamente monitoreados. Si se observan anomalías, la administración deberá discontinuarse y deberán tomarse las medidas terapéuticas apropiadas.

* Clasificado como incidencia desconocida dado que son casos espontáneos y/o reportados en otros países

(2) Otras reacciones adversas

Si se observan las siguientes reacciones adversas a la droga, se deberán implementar las medidas apropiadas tal como reducción de la dosis o discontinuación.

	≥ 1%	≥ 0.3% < 1%	<0.3%	Incidencia desconocida *
Trastornos de sangre y sistema linfático		Neutropenia, leucopenia	Trombocitopenia	
Trastornos de metabolismo y nutrición		Anorexia, aumento del apetito, hiperlipidemia	Hiperglucemia	
Trastornos psiquiátricos	Insomnio	Confusión, desorientación, estado eufórico, sueños anormales, alucinación	Depresión, inquietud, cambios de humor, estado de ánimo deprimido, apatía, ansiedad, pérdida de la libido, trastorno del sueño, pensamientos anormales	Despersonalización, anorgasmia, agitación, dificultad para encontrar las palabras, incremento de la libido, ataque de pánico, desinhibición
Trastornos del sistema nervioso	Mareo, dolor de cabeza, trastorno del equilibrio, ataxia	Temblor, alteración de la atención, hipoestesia, letargia, disartria, deterioro de la memoria, amnesia, parestesia, coordinación anormal	Sedación, trastorno cognitivo, mioclonos, hiporeflexia, disquinesia, hiperactividad psicomotora, mareo postural, hiperestesia, ageusia, sensación de ardor, síncope, deficiencia mental, trastorno del habla	Estupor, parosmia, disgrafía
Trastornos oculares	Visión borrosa, diplopía, reducción de la agudeza visual	Hemorragia retiniana, alteración de la visión	Defecto del campo visual, hinchazón de los ojos, dolor de los ojos, astenopia, incremento del lagrimeo, fotopsia, estrabismo, ojo seco, nistagmo	Iritación ocular, midriasis, oscilopsia, percepción de la profundidad visual alterada, brillo visual, queratitis
Trastornos del oído y del laberinto	Vértigo	Tinnitus	Hiperacusia	
Trastornos cardiacos		Palpitaciones	Bloqueo auriculo-ventricular de primer grado, taquicardia, arritmia sinusal, bradicardia sinusal, extrasístoles ventriculares	Taquicardia sinusal
Trastornos vasculares		Hipertensión, hipotensión, sofocos		
Trastornos		Disnea	Nasofaringitis, tos,	Sequedad nasal,

respiratorios, torácicos y mediastinales			ronquidos, epistaxis, rinitis	congestión nasal, opresión en la garganta
Trastornos gastrointestinales	Estreñimiento, náusea, diarrea, dolor abdominal, vómito	Distensión abdominal, dispepsia, flatulencia, gastritis, malestar estomacal, estomatitis	Hipersecreción salival, enfermedad por reflujo gastroesofágico, pancreatitis, inflamación de la lengua	Ascitis, disfagia
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Erupción	Prurito, eccema, edema periorbital,	Sudoración, sudor frío, urticaria, alopecia	Erupción papular
Trastornos musculoesqueléticos y tejido conector		Debilidad muscular, espasmos musculares, hinchazón de las articulaciones, dolor en las extremidades, dolor de espalda	Mialgia, sensación de pesadez, artralgia, rigidez muscular	
Trastornos renal y urinario		Incontinencia urinaria, disuria	Retención urinaria	Oliguria
Trastornos del sistema reproductivo y mamario			Dolor de pecho, disfunción eréctil, ginecomastia	Retraso de la eyaculación, disfunción sexual, amenorrea, secreción de las mamas, dismenorrea, hipertrofia de las mamas.
Trastornos generales y condiciones del lugar de la administración	Edema, sed, sensación anormal, fatiga, trastorno de la marcha, edema facial	Astenia, dolor, malestar, edema con fóvea, dolor en el pecho	Fiebre, sensación de frío, escalofríos, irritabilidad, sensación de embriaguez.	Opresión en el pecho
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Caída			
Investigaciones	Incremento de peso	Aumento de la creatina fosfoquinasa (CK) en sangre, incremento de la ALT (GPT), incremento de la AST (GOT), aumento de la creatinina en sangre, aumento de la amilasa en sangre.	Disminución de peso, aumento del ácido úrico en sangre	Reducción del potasio en sangre

* La incidencia es desconocida porque la información de estas reacciones adversas incluyeron información clínica extranjera e información de post-marketing de las indicaciones no aprobadas en Japón

5. Uso en Ancianos

Dado que los pacientes de edad avanzada son más propensos a padecer una disminución de la función renal, sus dosis e intervalos de dosis deberían ajustarse basándose en el aclaramiento de la creatinina y administrarse con cuidado. [Ver “Precauciones relacionadas a la dosis y administración,” “Administración cuidadosa” y Farmacocinética”]

Adicionalmente, se han reportado fracturas relacionadas con las caídas en pacientes ancianos asociados con mareos, somnolencia y pérdida del conocimiento. Por lo tanto, se requiere especial precaución cuando se administre esta droga [ver “Precauciones Importantes” y “Reacciones Adversas Clínicamente Significativas”].

6. Uso durante el Embarazo, Parto o Lactancia

(1) Embarazo

Esta droga no debe usarse en mujeres embarazadas o mujeres que posiblemente puedan embarazarse a menos que los beneficios terapéuticos esperados tengan mayor peso que los posibles riesgos asociados con el tratamiento. [No se ha establecido la seguridad de esta droga en mujeres embarazadas. En los experimentos con animales, se reportaron anomalías fetales (por ejemplo, reducción del peso en el feto, aumento de la incidencia de edema localizado, malformaciones esqueléticas, osificación retardada) influencia en la descendencia (por ejemplo, reducción del peso corporal, reducción de la supervivencia reducida, reducción de la reacción de sobresalto auditivo, retraso en el desarrollo, influencia en la capacidad reproductiva).]

(2) Madres que dan de lactar

No se recomienda la lactancia durante el tratamiento con pregabalina. [La pregabalina se excreta en la leche de mujeres lactantes (Ver “Farmacocinética”)].

7. Uso Pediátrico

No se ha establecido la seguridad de este fármaco en recién nacidos de bajo peso al nacer, neonatos, infantes, niños pequeños o niños. (No hay estudios clínicos japoneses con experiencia en uso clínico) [Las ratas jóvenes son más sensibles a este fármaco. En la exposición de las ratas jóvenes equivalentes a la exposición media en humanos a la dosis clínica máxima recomendada (600 mg/día), hubo evidencia de signos clínicos de SNC de hiperactividad y bruxismo y algunos cambios en el crecimiento (incremento en el peso corporal de supresión transitoria). Se observó una respuesta de sobresalto acústica reducida en ratas jóvenes a una exposición >2 veces la exposición terapéutica en seres humanos y el intervalo de anestesia prolongado de exposición 5 veces más a la exposición terapéutica humana.]

8. Sobredosis

(1) Signos y Síntomas

Se reportaron casos de sobredosis hasta de 15 g. Los síntomas observados más comúnmente reportados cuando se tomó este fármaco en sobredosis fueron trastorno afectivo, somnolencia, estado de confusión, depresión, agitación, inquietud y convulsiones.

(2) Tratamiento

Se debe proporcionar tratamiento sintomático. Debido a que este fármaco se elimina por hemodiálisis, se debe considerar una hemodiálisis, dependiendo de la severidad de los síntomas. [Ver “Farmacocinética”]

9. Precauciones relacionadas con el Uso

Precauciones relacionadas con la dispensación: En el caso de empaques prensados (PTP), instruir al paciente para que retire el fármaco del empaque antes de su uso. [Se ha reportado que si el PTP es ingerido, los bordes filosos del empaque pueden perforar la mucosa del esófago, resultando en perforación y en complicaciones serias como mediastinitis.]

10. Otras Precauciones

(1) En análisis de 199 estudios clínicos placebo-controlados de varios fármacos antiepilépticos en pacientes con epilepsia o trastornos psiquiátricos realizados en el extranjero, etc., se estimó que la diferencia de riesgo de los pacientes en el grupo de tratamiento farmacológico que experimentaron ideas o

comportamiento suicida en comparación con los pacientes del grupo de placebo es 1.9 por 1000 (95% CI: 0.6 – 3.9). Este análisis mostró que un riesgo de idea o comportamiento suicida en pacientes randomizados en una de las drogas antiepilépticas (0.43%) fue aproximadamente dos veces comparados a pacientes randomizados con placebo (0.24%). De acuerdo con el análisis de subgrupo, se estimó que 2.4 por 1000 eventos suicidas en pacientes con epilepsia en el grupo de tratamiento con la droga que con el grupo con placebo*.

* Las indicaciones de esta droga aprobado en Japón son dolor neuropático y dolor asociado con fibromialgia, aunque ha sido aprobado como fármaco antiepiléptico en el extranjero

(2) En el estudio de carcinogenicidad de dos años en ratones, se observó un aumento dependiente de la dosis en la incidencia de hemangiosarcoma a una exposición ≥ 6 veces la exposición media en humanos a la dosis clínica máxima.

(3) Se observó un incremento en la incidencia de la atrofia retinal comúnmente observada en ratas albinas en estudios de carcinogenicidad de dos años en ratas tratadas con pregabalina en exposiciones a ≥ 5 veces la media de la exposición en humanos de la dosis clínica máxima recomendada. El estudio de distribución tisular en ratas reveló que la radiación derivada de pregabalina ^{14}C se eliminó más lentamente en el lente que en la sangre y casi todos los otros tejidos, sin embargo, en los estudios de toxicidad de dosis repetidas en ratas no se observó ningún efecto en los lentes en ambos 13- y 52 semanas. La incidencia de reacciones adversas relacionadas con el ojo fue mayor en los grupos de tratamiento que en el grupo placebo. En un estudio placebo-controlado de 13 a 16 semanas en pacientes con neuralgia posherpética (NeP) (3 estudios combinados), la incidencia de las reacciones adversas fue 10.6% en el grupo de pregabalina (150 – 600 mg/día), mientras que en el grupo placebo fue 3.8%. En estudios de administración a largo plazo con pacientes con NeP (3 estudios combinados), la incidencia de las reacciones adversas observadas en los pacientes tratados con pregabalina fue 10.2%. En un estudio placebo-controlado de 16 semanas en pacientes con fibromialgia, la incidencia de reacciones adversas fue de 9.2% en el grupo de pregabalina (300 – 450mg/día), mientras en el grupo fue 2.8%. En el estudio de administración a largo plazo con fibromialgia conducido en Japón, la incidencia de reacciones adversas observados en pacientes tratados con pregabalina fue de 9.4%.

(4) En el estudio de fertilidad y desarrollo embrionario temprano en ratas machos, se reportó un aumento en la incidencia de anomalía fetal en exposiciones ≥ 28 veces la exposición media en humanos en la dosis clínica máxima recomendada.

La revisión de 199 estudios clínicos de 11 drogas antiepilépticas han demostrado que los pacientes que reciban medicamentos antiepilépticos tienen casi dos veces el riesgo del comportamiento o pensamiento suicida (0.43 por ciento) comparado a los pacientes que recibían placebo (0.24 por ciento). Esta diferencia fue cerca de un caso adicional de pensamiento o comportamiento suicida por cada 500 pacientes tratados con drogas antiepilépticas versus placebo.

Cuatro de los pacientes que fueron seleccionados al azar para recibir una de las drogas antiepilépticas cometieron suicidio, mientras que en el grupo placebo no hubo ningún paciente que lo hiciera.

Se recuerda a los médicos que deben aconsejar e instruir a sus pacientes, familiares y personal auxiliar que deben estar atentos para identificar tempranamente los signos y/o síntomas de pensamientos y/o comportamientos suicida así como los cambios de humor.

Los pacientes y/o familiares deben ponerse en contacto con su médico, si perciben cambios de humor en el paciente o que presenten comportamiento y/o pensamiento suicida.

ADVERTENCIAS:

El uso de este medicamento puede producir o incrementar pensamientos y/o comportamientos suicidas.

Los profesionales de la salud prescriptores o quienes están al cuidado de los pacientes así como sus familiares deben estar alertas con la finalidad de identificar tempranamente la aparición o el

empeoramiento de la depresión, pensamientos o comportamiento suicida o cualquier cambio inusual en el humor o comportamiento.

Estos efectos adversos pueden producirse en los pacientes que reciben tratamiento con estos medicamentos para el tratamiento de la epilepsia, cefalea, migraña, dolor neuropático o cualquier otra indicación durante el tratamiento.

9. FARMACOCINÉTICA

1. Concentración en sangre

(1) Dosis simple

Después de una sola administración oral de 50, 100, 200, 250 y 300 mg de pregabalina en adultos saludables japoneses (seis sujetos por cada dosis) en estado de ayunas, $C_{m\acute{a}x}$ ocurrió en aproximadamente una hora y $T_{1/2}$ fue de aproximadamente seis horas. La $C_{m\acute{a}x}$ y $AUC_{0-\infty}$ se incrementó dependiendo de la dosis dentro de un rango de hasta 300 mg.

Dosis (mg)	$C_{m\acute{a}x}$ ($\mu\text{g/mL}$)	$T_{m\acute{a}x}$ (h)	$AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	$T_{1/2}$ (h)	CL/F (L/h)	Vd/F (L)	Ae (%)
50	2.03 (0.40)	0.67 (0.26)	10.7 (1.1)	5.98 (0.65)	4.72 (0.44)	40.6 (4.9)	83.9 (5.4)
100	3.56 (0.67)	0.75 (0.27)	20.4 (1.3)	5.66 (0.59)	4.93 (0.35)	40.3 (6.4)	95.0 (2.7)
200	6.35 (0.73)	1.00 (0.32)	43.2 (3.0)	5.93 (0.32)	4.64 (0.32)	39.7 (2.7)	91.8 (2.6)
250	7.18 (1.43)	1.17 (0.52)	49.2 (6.1)	5.57 (0.72)	5.15 (0.61)	41.0 (3.8)	95.6 (4.4)
300	8.25 (1.36)	1.08 (0.38)	61.7 (6.3)	5.80 (0.62)	4.91 (0.52)	40.9 (4.3)	97.7 (7.3)

Administración en ayunas; cada 6 sujetos; media (SD)

$C_{m\acute{a}x}$: Máxima concentración de plasma

$T_{m\acute{a}x}$: Tiempo para la máxima concentración de plasma

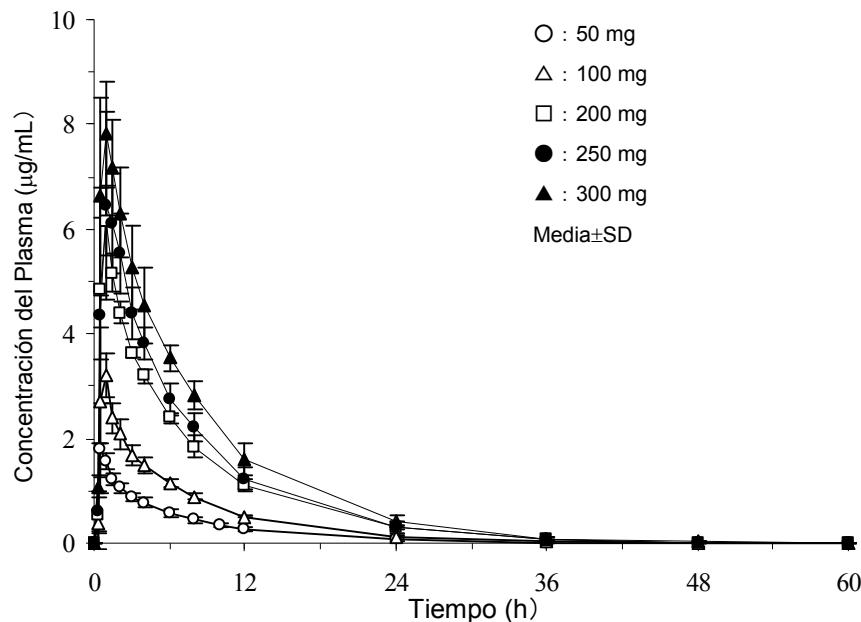
$AUC_{0-\infty}$: Área bajo la curva del tiempo de concentración de plasma

$T_{1/2}$: Vida media de plasma

CL/F: Aclaramiento total aparente

Vd/F: Volumen de distribución aparente

Ae (%): La tasa de excreción urinaria de la droga no cambiada hasta 60 horas después de la dosis simple

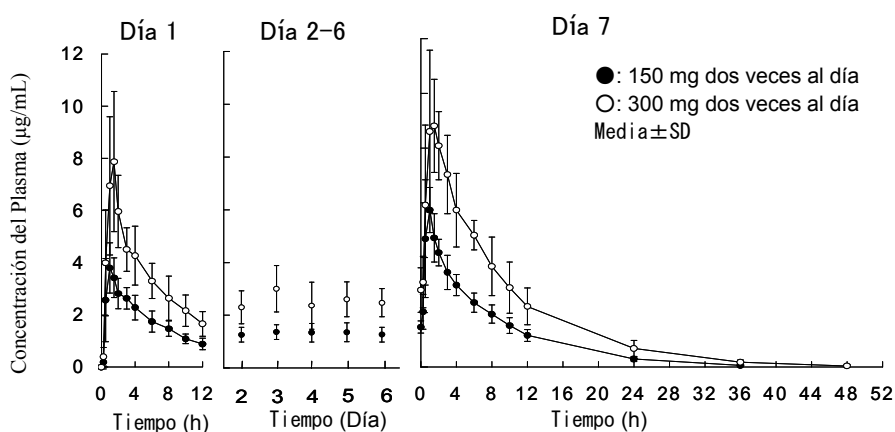


(2) Dosis múltiple

En una administración oral repetida de siete días de 150 ó 300 mg de pregabalina dos veces al día a adultos saludables japoneses (siete sujetos por cada dosis), el estado estacionario llegó a las 24 a 48 horas después de la dosis, y la $T_{1/2}$ al día 7 fue de 5.95 y 6.31 horas respectivamente. La AUC_{0-12} al día 7 fue de 1.4 veces que al día 1 de la dosis.

			$C_{m\acute{a}x}$ ($\mu\text{g}/\text{mL}$)		$T_{m\acute{a}x}$ (h)		AUC_{0-12} ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)		$T_{1/2}$ (h)	
			Día 1	Día 7	Día 1	Día 7	Día 1	Día 7	Día 1	Día 7
150 mg	dos	veces al día	4.36 (0.68)	6.24 (0.79)	0.9 (0.4)	0.9 (0.5)	21.8 (1.7)	30.7 (2.9)	5.11 (0.75)	5.95 (0.46)
300 mg	dos	veces al día	8.73 (2.52)	10.5 (2.4)	1.6 (1.1)	1.6 (0.8)	41.9 (7.4)	58.7 (11.4)	5.40 (0.94)	6.31 (0.58)

Media (SD), cada 7 sujetos



2. Efecto de los alimentos

Una sola administración oral de 150mg de pregabalina bajo condiciones de ayuno y después de las comidas a 19 adultos saludables japoneses mostró una $C_{m\acute{a}x}$ de 4.95 y 3.22 $\mu\text{g}/\text{mL}$, $T_{m\acute{a}x}$ de 0.947 y 3.37 horas y AUC_{0-48} de 31.2 y 28.8 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ respectivamente. La administración después de las comidas dio como resultado una disminución de la $C_{m\acute{a}x}$ en aproximadamente 35% y un retraso en la $T_{m\acute{a}x}$ en aproximadamente 2.4 horas, pero una disminución del AUC_{0-48} sólo en aproximadamente 8%.

3. Distribución

Una administración oral simple de 50, 100, 200, 250 y 300 mg de pregabalina en el estado de ayuno a japoneses adultos saludables (seis sujetos por cada dosis) mostró un volumen de distribución aparente (V_d/F) de alrededor 40 L.

La pregabalina se distribuyó en las células de la sangre y la tasa de concentración sanguínea total a la concentración plasmática fue de 0.76.

El enlace de proteína para pregabalina es insignificante de 0.1 a 20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (en estudio *in vitro*)

4. Metabolismo

La mayor parte de pregabalina no se metaboliza. Alrededor del 99% de radioactividad recuperada en la orina fue la pregabalina sin cambios tras la administración de 100 mg de pregabalina- ^{14}C (107.9 μCi) en adultos saludables (seis extranjeros). El derivado N-metilado de pregabalina, el principal metabolito de pregabalina encontrado en la orina, representó el 0.9% de la dosis.

En el estudio *in vitro*, la administración de 159 µg/mL de pregabalina (1 mM, alrededor de 10-veces más $C_{\text{máx}}$ en el estado estacionario con una dosis de 600 mg/día) no mostró inhibición contra la CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 y CYP3A4

5. Excreción

Una única administración oral de 50, 100, 200, 250 y 300 mg de pregabalina en estado de ayuno a japoneses adultos saludables (seis sujetos por cada dosis) mostró un CL/F de 4.64 a 5.15 L/h. La tasa de excreción urinaria en ese momento fue de 83.9 a 97.7%

6. Interacciones medicamentosas (información extranjera)

Debido a que la pregabalina es predominantemente excretada sin cambios en la orina, experimenta un metabolismo insignificante en humanos y no enlaza a las proteínas plasmáticas, es poco probable que cause interacciones farmacocinéticas.

(1) Gabapentina

Las interacciones de pregabalina con gabapentina se examinaron en un estudio de dosis simple de 100 mg de pregabalina con 300 mg de gabapentina en 11 adultos saludables y un estudio de dosis repetida (en un intervalo de 8 horas) de 100mg de pregabalina con 400mg de gabapentina en 18 adultos saludables. Como resultado, las farmacocinéticas de la gabapentina no cambiaron por la co-administración con pregabalina en ambas, en el estudio de dosis simple o repetida. Además, la tasa de absorción de pregabalina fue ligeramente disminuida por la co-administración de gabapentina, pero su volumen de absorción no fue afectado.

(2) Anticonceptivos orales (acetato de noretindrona, etinil estradiol)

La co-administración de los siguientes anticonceptivos orales una vez al día (combinación de 1 mg de acetato de noretindrona y 0.035 mg de etinil estradiol) y 200 mg de pregabalina en cápsula tres veces al día a 16 mujeres adultas saludables, la administración concomitante de la $C_{\text{máx}}$ de noretindrona con pregabalina fue comparable a aquella de sólo el anticonceptivo. La AUC_{0-24} incrementó al 16% con la administración concomitante con pregabalina. Así, la co-administración de pregabalina no afectó la farmacocinética de noretindrona. En relación al etinil estradiol, la $C_{\text{máx}}$ y la AUC_{0-24} se incrementaron en un 5% y 14% respectivamente. Se concluyó que la co-administración de pregabalina no afectó la farmacocinética del etinil estradiol. Además, no hubo influencia en las concentraciones plasmáticas (presión mínima) de pregabalina al co-administrar un anticonceptivo oral.

(3) Lorazepam

Tras la co-administración de 1 mg de lorazepam después de la administración oral múltiple de 300 mg de pregabalina dos veces al día a 12 sujetos adultos saludables, la $C_{\text{máx}}$ y la $AUC_{0-\infty}$ de lorazepam se incrementó de 6% a 8% respectivamente comparado a sólo lorazepam. Así, la co-administración de pregabalina no afectó las farmacocinéticas de lorazepam. Por otra parte, la co-administración de lorazepam causó el 2% del aumento en la $C_{\text{máx}}$ y 1.8% de reducción de la AUC_{0-12} según se comparó con la pregabalina sola. La combinación de lorazepam no afectó las farmacocinéticas de pregabalina. La combinación de pregabalina y lorazepam redujo el rendimiento, tal como las veces de reacción y precisión, de la función motora gruesa y cognitiva en forma aditiva en comparación con ambas lorazepam o pregabalina solas.

(4) Oxidodona

Tras la co-administración de 10 mg de oxidodona después de la administración oral múltiple de 300 mg de pregabalina dos veces al día en 12 sujetos adultos saludables, la $C_{\text{máx}}$ y $AUC_{0-\infty}$ de oxidodona disminuyó un 1.1% y 9.5% respectivamente, según se comparó con oxidodona sola. Así, la co-administración de pregabalina no afectó las farmacocinéticas de oxidodona. Mientras, la $C_{\text{máx}}$ de pregabalina con la administración concomitante de oxidodona disminuyó en 4.5% en comparación con la pregabalina sola, la AUC_{0-12} fue comparable. La co-administración de oxidodona no afectó la farmacocinética de la pregabalina. La combinación de pregabalina y oxidodona redujo el rendimiento, como los tiempos de reacción y precisión, en la función motora gruesa y cognitiva de una manera aditiva en comparación con la oxidodona o la pregabalina sola.

(5) Etanol

Tras la co-administración de 0.70 g/kg de etanol después de la administración oral múltiple de 300mg de pregabalina dos veces al día a 13 sujetos adultos saludables, la $C_{m\acute{a}x}$ y $AUC_{0-\infty}$ de etanol disminuyó en 8.9% y 9.6% respectivamente, según se comparó con etanol solo. Así, la co-administración de pregabalina no afectó las farmacocinéticas de etanol. Además, la $C_{m\acute{a}x}$ y la AUC_{0-12} de pregabalina se incrementaron en un 21% y 1% respectivamente, según se comparó con pregabalina sola. Sin embargo, la diferencia no se consideró clínicamente significativa. La combinación de pregabalina y etanol redujo el rendimiento, como los tiempos de reacción y precisión, en la función motora gruesa y cognitiva de manera aditiva en comparación con el etanol o pregabalina sola.

(6) Fenitoína

Tras la administración oral múltiple de 200 mg de pregabalina 3 veces al día a 10 sujetos adultos con epilepsia parcial bajo la dosis de mantenimiento de monoterapia de fenitoína, no hubo influencia en las concentraciones plasmáticas (presión mínima) de fenitoína. Además, la co-administración de fenitoína no afectó las farmacocinéticas de pregabalina

(7) Carbamazepina

Tras la administración oral múltiple de 200 mg de pregabalina tres veces al día a 12 sujetos adultos con epilepsia bajo la dosis de mantenimiento de la monoterapia con carbamazepina, no hubo influencia en las concentraciones de plasma (presión mínima) de carbamazepina y su metabolito, epóxido-10,11. Además, la co-administración de carbamazepina no afectó las farmacocinéticas de pregabalina.

(8) Ácido Valproico

Tras la administración oral múltiple de 200 mg de pregabalina tres veces al día a 12 sujetos adultos con epilepsia bajo dosis de mantenimiento de monoterapia de valproato de sodio, no hubo influencia en las concentraciones de plasma (presión mínima) de ácido valproico. Además, la co-administración de ácido valproico no afectó las farmacocinéticas de pregabalina.

(9) Lamotrigina

Tras la administración oral múltiple de 200 mg de pregabalina tres veces al día a 12 sujetos adultos con epilepsia bajo dosis de mantenimiento de monoterapia de lamotrigina, no hubo influencia en las concentraciones de plasma (presión mínima) de lamotrigina. Además, la co-administración de lamotrigina no afectó las farmacocinéticas de pregabalina.

7. Pacientes de edad avanzada

Una sola administración oral de 100 mg de pregabalina a 6 ancianos saludables japoneses de 67-78 años de edad mostró la $T_{m\acute{a}x}$ de 1.4 horas y la $T_{1/2}$ de 6.32 horas. Se confirmó que la $AUC_{0-\infty}$ y la $T_{1/2}$ tendieron a incrementarse y prolongarse ligeramente, en comparación con aquellos sujetos no ancianos saludables quienes recibieron una administración oral simple de 100mg de pregabalina.

	$C_{m\acute{a}x}$ ($\mu\text{g/mL}$)	$T_{m\acute{a}x}$ (h)	$AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g}\cdot$ h/mL)	$T_{1/2}$ (h)	CL/F (L/h)
Ancianos saludables	3.24 (0.55)	1.4 (0.5)	26.6 (4.3)	6.32 (0.82)	3.82 (0.65)
No Ancianos saludables	3.56 (0.67)	0.75 (0.27)	20.4 (1.3)	5.66 (0.59)	4.93 (0.35)

Administración en ayunas; cada 6 sujetos; media (SD)

8. Pacientes con insuficiencia renal

(1) Información extranjera

Una administración oral simple de 50 mg de pregabalina a 26 pacientes con diferentes funciones renales mostró una prolongada $T_{1/2}$ y una incrementada $AUC_{0-\infty}$ con una disminuida función renal. El CL/F y el aclaramiento renal (CLr) fueron proporcionales al aclaramiento de la creatinina.

Aclaramiento de	$C_{m\acute{a}x}$	$T_{m\acute{a}x}$	$AUC_{0-\infty}$	$T_{1/2}$	CL/F	CLr
-----------------	-------------------	-------------------	------------------	-----------	------	-----

creatinina	($\mu\text{g/mL}$)	(h)	($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	(h)	(mL/min)	(mL/min)
≥ 60 mL/min (n=11)	1.86 (0.39)	1.00 (0.224)	15.9 (4.4)	9.11 (2.83)	56.5 (17.6)	44.9 (23.6)
≥ 30 - <60 mL/min (n=7)	1.53 (0.29)	1.29 (0.393)	28.2 (5.0)	16.7 (4.1)	30.6 (7.3)	15.4 (7.7)
≥ 15 - <30 mL/min (n=7)	1.90 (0.62)	1.93 (1.48)	52.3 (11.7)	25.0 (6.7)	16.7 (3.9)	9.23 (3.37)
<15 mL/min (n=1)	1.69	1.00	101	48.7	8.30	4.30

Dosis: 50 mg (dosis simple, Media (SD))

CLr: Aclaramiento renal

(2) Información japonesa (farmacocinética poblacional)

Como resultado del análisis farmacocinético poblacional, se estableció un modelo de un compartimiento con absorción de primer orden para describir la información farmacocinética de 838 sujetos (incluyendo 474 sujetos japoneses: 70 voluntarios sanos, 26 pacientes con neuralgia postherpética, 154 DPN con dolor asociado a neuropatía periférica diabética y 224 pacientes con fibromialgia). El aclaramiento de creatinina y peso corporal ideal fueron seleccionados como co-variables de CL/F y BMI, el peso corporal ideal, género y edad fueron seleccionados como co-variables de Vd/F. CLcr para CL/F se consideró un factor significativo que afectaba la farmacocinética de la pregabalina. En pacientes con insuficiencia renal, la CL/F disminuye en correlación con el CLcr, por lo tanto, se debe ajustar la dosis de acuerdo al CLcr.

El estimado estado estacionario de AUC_{0-12} ($\text{AUC}_{0-12, \text{ss}}$) en pacientes japoneses con dolor asociado a la neuropatía periférica diabética (DPN) con $30 \leq \text{CLcr} < 60$ mL/min tras la pregabalina 150mg dos veces al día (300 mg/día) fue similar a aquel en pacientes con DPN con $\text{CLcr} \geq 60$ mL/min tras pregabalina 300 mg dos veces al día (600 mg/día). El aclaramiento de pregabalina (CL/F) en pacientes con $30 \leq \text{CLcr} < 60$ mL/min fue la mitad de CL/F en pacientes con $\text{CLcr} \geq 60$ mL/min.

Aclaramiento de creatinina	Dosis (mg/día)	$\text{AUC}_{0-\infty}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	CL/F (mL/min)
≥ 60 mL/min (n=31)	300 mg dos veces al día	86.1 (27.8)	63.6 (18.5)
≥ 30 - <60 mL/min (n=14)	150 mg dos veces al día	85.7 (22.6)	31.1 (8.11)
Media (SD)			

9. Pacientes de hemodiálisis (información extranjera)

Cuando una sola administración oral de 50 mg de pregabalina fue administrado a 12 pacientes sometidos a hemodiálisis, después de 4 horas de hemodiálisis, la concentración plasmática de pregabalina se redujo aproximadamente en un 50%. El aclaramiento de hemodiálisis fue de 192 mL/min.

10. Madres en lactancia (datos extranjeros)

Se evaluó la farmacocinética de 150 mg de pregabalina administrada cada 12 horas (dosis diaria de 300 mg) en 10 mujeres en lactancia que se encontraban por lo menos 12 semanas después del parto. La pregabalina se excretó en la leche materna con concentraciones promedios en estado estacionario de aproximadamente el 76% de aquellas en el plasma materno. La dosis diaria promedio estimada de pregabalina administrada al lactante a partir de la leche materna (suponiendo un consumo promedio de leche de 150 mL/kg/día) fue de 0,31 mg/kg/día, la cual con base en mg/kg sería de aproximadamente el 7% de la dosis materna.

10. FARMACOLOGÍA

1. Efecto analgésico

En estudios en animales, la pregabalina no previene comportamientos en respuesta al dolor nociceptivo agudo, pero inhibe el dolor asociado a las lesiones de nervios periféricos, diabetes y dolor musculoesquelético crónico. Además la pregabalina también tiene efectos analgésicos y dolores espontáneos/modelos de hiperalgesia provocados por productos químicos, inflamación o lesiones del tejido

(1) Efecto antialodínico* en el modelo (CCI) de la lesión crónica constrictiva*

En el modelo CCI, la pregabalina inhibió ambas, la alodinia estática y dinámica en ratas

(2) Efecto antilodínico en el modelo (SNL) de la ligadura del nervio espinal

En el modelo SNL, la pregabalina inhibió ambas, la alodinia estática y dinámica en ratas

(3) Efecto antilodínico en el modelo de diabetes STZ

En el modelo de diabetes STZ, la pregabalina inhibió ambas, la alodinia estática y dinámica en ratas.

(4) Efecto antilodínico en el modelo del dolor tras una lesión en la medula espinal

La pregabalina inhibió la alodinia estática ocurrida en el ratón en el modelo de la lesión de medula espinal de bajo peso

(5) Efecto antilodínico en el modelo de dolor musculoesquelético crónico

En el modelo de dolor musculoesquelético crónico, la pregabalina inhibió la alodinia estática en ratas.

(6) Efecto analgésico en dolor espontáneo en la prueba de lesiones plantares de formalina

Para las respuestas relacionadas con dolor bifásicos ocasionados por la administración de formalina en los plantares de las ratas, la pregabalina inhibió la fase retrasada en la cual se consideró involucrada a la sensibilización central.

*La alodinia táctil es un dolor provocado normalmente por la estimulación táctil inocua y es clasificada como alodinia estática (provocada por una estimulación ligera puntual sobre la piel) o dinámica (por un golpe ligero sobre la piel)

2. Mecanismo de Acción

Se mostró que la pregabalina inhibe la liberación de neurotransmisores como el ácido glutamínico a través de la reducción de la expresión del canal de calcio en la superficie de la célula y/o afluencia de calcio tras su enlace a la subunidad $\alpha_2\delta$, la cual juega un rol auxiliar para la función del canal de calcio de voltaje dependiente en el sistema nervioso central. Además, se sugiere que las actividades anti-nociceptivas de la pregabalina pueden también ser mediadas a través de las interacciones con las vías descendientes noradrenérgicas y serotoninérgicas que modulan la transmisión del dolor.

11. DATOS FARMACÉUTICOS

11.1 Lista de excipientes

Lactosa monohidrato, Almidón de maíz, Talco

11.2 Incompatibilidades

Ninguna conocida.

11.3 Tiempo de vida útil

No sobrepasar la fecha de vencimiento indicada en el empaque

11.4 Precauciones especiales de conservación

Ver condiciones de almacenamiento indicadas en el empaque

11.5 Precauciones especiales de eliminación y manipulación

Sin requisitos específicos

Fabricado por: Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH – ALEMANIA

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