



**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**  
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

**Disposición**

**Número:** DI-2018-8840-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES  
Miércoles 29 de Agosto de 2018

**Referencia:** EX-2018-33910072-APN-DGA#ANMAT

---

VISTO el EX-2018-33910072-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y  
CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma PFIZER S.R.L., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada LYRICA / PREGABALINA, Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS / 25-50-75-100-150-200-300 mg; aprobada por Certificado N° 52.012.  
Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.  
Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.  
Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y Decreto N° 101 de fecha 16 de Diciembre de 2015.  
Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE  
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA  
DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma PFIZER S.R.L. propietaria de la Especialidad Medicinal denominada LYRICA / PREGABALINA, Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS / 25-50-75-100-150-200-300 mg, el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2018-39519325-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 52.012, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y rótulo, prospecto e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2018-33910072-APN-DGA#ANMAT

Digitally signed by CHIALE Carlos Alberto  
Date: 2018.08.29 16:24:38 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Carlos Alberto Chiale  
Administrador  
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología  
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -  
GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR,  
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE  
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT  
30715117564  
Date: 2018.08.29 16:24:45 -03'00'

# ORIGINAL



Proyecto de Prospecto  
LYRICA Cápsulas

Página 1 de 14

LYRICA  
PREGABALINA  
Cápsulas

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

## COMPOSICIÓN

Cada cápsula contiene:	<u>25 mg</u>	<u>50 mg</u>	<u>75 mg</u>	<u>150 mg</u>	<u>300 mg</u>
Pregabalina	25 mg	50 mg	75 mg	150 mg	300 mg
Lactosa monohidrato	35 mg	70 mg	8,25 mg	16,5 mg	33 mg
Almidón de maíz	20 mg	40 mg	8,375 mg	16,75 mg	33,5 mg
Talco	20 mg	40 mg	8,375 mg	16,75 mg	33,5 mg

## ACCION TERAPÉUTICA

Antiepiléptico, código ATC: N03AX16.

## INDICACIONES

### Dolor neuropático

Lyrica está indicado en el tratamiento del dolor neuropático periférico y central en adultos.

### Epilepsia

Lyrica está indicado en adultos como terapia adjunta de las crisis parciales con o sin generalización secundaria.

### Trastorno de ansiedad generalizada

Lyrica está indicado en el tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada (TAG) en adultos.

### Fibromialgia

Lyrica está indicado en el tratamiento de la fibromialgia en adultos.

## CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

### Propiedades Farmacodinámicas

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

### Mecanismo de acción

La pregabalina se une a una subunidad auxiliar (proteína  $\alpha_2 - \delta$ ) de los canales de calcio voltaje dependientes en el Sistema Nervioso Central, desplazando potencialmente a [ $^3$ H]-gabapentina.

### Experiencia clínica

#### Dolor neuropático

Se ha demostrado la eficacia en estudios en neuropatía diabética, neuralgia post-herpética y lesión de la médula espinal. No se ha estudiado la eficacia en otros modelos de dolor neuropático.

La pregabalina se ha estudiado en 10 estudios clínicos controlados con una duración de hasta 13 semanas y dos administraciones al día (DVD) y con una duración de hasta 8 semanas y tres administraciones al día (TVD). En términos generales, los perfiles de seguridad y eficacia para los regímenes posológicos de dos y tres veces al día fueron similares.

En ensayos clínicos de hasta 12 semanas de duración en dolor neuropático periférico y central, se observó una reducción del dolor a la primera semana de tratamiento y se mantuvo a lo largo del periodo de tratamiento.

En ensayos clínicos controlados en dolor neuropático periférico, el 35% de los pacientes tratados con pregabalina y el 18% de los pacientes tratados con placebo experimentaron una mejora de un 50% en la escala de dolor. En el caso de los pacientes que no experimentaron somnolencia, dicha mejora se observó en un 33% de los pacientes tratados con pregabalina y en un 18% de los pacientes tratados con placebo. En el caso de los pacientes que experimentaron somnolencia, los porcentajes que respondieron fueron del 48% para pregabalina y 16% para placebo.

Maria Cecilia Lazzano  
Co-Directora Técnica  
Apoderada Legal  
Pfizer S.R.L.

IF-2018-39990388-APN-DGRM/ANMAT

IF-2018-36680329-APN-DGRV#AMMT

página 16 de 291

# ORIGINAL



Proyecto de Prospecto  
LYRICA Cápsulas

Página 2 de 14

En el estudio clínico controlado en dolor neuropático central, el 22% de los pacientes tratados con pregabalina y el 7% de los pacientes tratados con placebo tuvieron una mejoría del 50% en la escala de dolor.

### Epilepsia

La pregabalina se ha estudiado en 3 estudios clínicos controlados con una duración de hasta 12 semanas tanto con dos (DVD) como con tres administraciones al día (TVD). En términos generales, los perfiles de seguridad y eficacia para los regímenes posológicos de dos y tres veces al día fueron similares. Se observó una reducción en la frecuencia de las crisis a la primera semana de tratamiento.

### Población pediátrica

No se ha establecido la eficacia ni la seguridad de pregabalina como tratamiento complementario para la epilepsia en pacientes pediátricos de menos de 12 años y adolescentes. Los acontecimientos adversos observados en un estudio de farmacocinética y tolerabilidad en el que participaron pacientes de entre 3 meses y 16 años de edad ( $n = 65$ ) con crisis de epilepsia parciales, fueron similares a los observados en los adultos. Los resultados de un estudio de 12 semanas controlado con placebo, diseñado para evaluar la eficacia y seguridad de la pregabalina como terapia adjunta de las crisis parciales, que involucro a 295 pacientes pediátricos entre 4 y 16 años y de 1 estudio de seguridad, abierto, de 1 año de duración en 54 pacientes pediátricos de entre 3 meses y 16 años de edad con epilepsia indican que los acontecimientos adversos de piroxia e infecciones respiratorias altas se observaron con mayor frecuencia que en los estudios en pacientes adultos con epilepsia (ver POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION, REACCIONES ADVERSAS y Propiedades farmacocinéticas).

En el estudio de 12 semanas controlado con placebo, los pacientes pediátricos fueron asignados a pregabalina de 2,5 mg/kg/día (máximo, 150 mg/día) o a pregabalina de 10 mg/kg/día (máximo, 600 mg/día) o placebo. El porcentaje de sujetos con al menos un 50% de reducción en las crisis de inicio parciales en comparación con el inicio, fue 40,6% de los sujetos tratados con pregabalina 10 mg/kg/día ( $p = 0,0068$  versus placebo), 29,1% de los sujetos tratados con 2,5 mg de pregabalina/kg/día ( $p = 0,2600$  versus placebo) y 22,6% de los que recibieron placebo.

### Monoterapia (pacientes recientemente diagnosticados)

La pregabalina se ha estudiado en un ensayo clínico controlado de 56 semanas de duración y con una dosificación de dos veces al día (DVD). La pregabalina no alcanzó la ausencia de inferioridad de la lamotrigina con base en el criterio de valoración de 6 meses sin convulsiones. Se encontró que, de manera similar, la pregabalina y la lamotrigina fueron inocuas y bien toleradas.

### Trastorno de ansiedad generalizada

La pregabalina se ha evaluado 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 TAG 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.

En estudios clínicos controlados, una mayor proporción de pacientes tratados con pregabalina, en comparación con aquellos tratados con placebo, notificó visión borrosa, evento que en la mayoría de los casos se resolvió al continuar con el tratamiento. Se realizaron pruebas oftalmológicas (incluyendo pruebas de agudeza visual, pruebas de campo visual y examen fundoscópico en pupila dilatada) a más de 3.600 pacientes como parte de los estudios clínicos controlados. En dichos pacientes la agudeza visual se redujo en un 6,5% de los pacientes tratados con pregabalina frente al 4,8% de los pacientes tratados con placebo. Se detectaron alteraciones del campo visual en el 12,4% de los pacientes tratados con pregabalina frente al 11,7% de los pacientes tratados con placebo. Se observaron cambios fundoscópicos en el 1,7% de los pacientes tratados con pregabalina frente al 2,1% de los pacientes tratados con placebo.

### Fibromialgia

Maria Cecilia Lezcano  
Co-Directora Técnica  
Apoderada Legal  
Pfizer S.R.L.

IF-2018-3680789-APN-DCA/ANMMAT

página 47 de 8291

# ORIGINAL



Proyecto de Prospecto  
LYRICA Capsulas

Página 3 de 14

La eficacia de Lyrica para el tratamiento de la fibromialgia se determinó en un estudio multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo, de 14 semanas de duración (F1) y en un estudio aleatorizado de retiro de la droga, de 6 meses de duración (F2). En los estudios F1 y F2 participaron pacientes a los cuales se les diagnosticó la fibromialgia usando los criterios del Colegio Estadounidense de Reumatología [American College of Rheumatology (ACR)] (antecedentes de dolor diseminado durante 3 meses y dolor presente en 11 o más de 18 puntos específicos de dolor a la palpación). Los estudios demostraron una reducción del dolor en la escala analógica visual. Además, la mejoría se demostró en base a la evaluación global del paciente (PGIC), y en el cuestionario de impacto de la fibromialgia [Fibromialgia Impact Questionnaire (FIQ)].

**Estudio F1:** En este estudio de 14 semanas de duración se compararon dosis diarias de 300 mg, 450 mg y 600 mg de Lyrica con un placebo. Los pacientes fueron incluidos con un puntaje medio mínimo del dolor basal mayor o igual a 4 en una escala de 11 puntos de calificación numérica del dolor y una puntuación mayor o igual a 40 mm en la escala analógica visual del dolor de 100 mm (VAS). El puntaje medio del dolor basal en este estudio fue de 6,7. Los pacientes que respondieron al placebo en la fase inicial de una semana, no fueron aleatorizados a las fases posteriores del estudio. El 64% de los pacientes aleatorizados al tratamiento con Lyrica completó el estudio. No hubo evidencias de un mayor efecto sobre los puntajes del dolor con la dosis de 600 mg diarios en comparación con la dosis de 450 mg diarios, pero sí hubo evidencias de reacciones adversas dependientes de la dosis (ver REACCIONES ADVERSAS). En algunos pacientes el dolor se redujo ya a partir de la Semana 1, y dicha reducción persistió durante todo el estudio.

**Estudio F2:** En este estudio aleatorizado de retiro de la droga se comparó a Lyrica con un placebo. Durante una fase abierta de optimización de la dosis de 6 semanas de duración, se ajustó la dosis a un total diario de 300 mg, 450 mg, o 600 mg. Se consideró que el paciente respondía si tenía tanto: 1) una reducción de al menos un 50% del dolor (VAS) como, 2) si calificaba su mejoría general en la PGIC como "mejor" o "mucho mejor." A los pacientes que respondieron al tratamiento se los aleatorizó posteriormente a la fase de tratamiento doble ciego para recibir la dosis alcanzada en la fase abierta o el placebo. Los pacientes recibieron tratamiento durante un máximo de 6 meses a partir de la aleatorización. La eficacia se evaluó en función del tiempo transcurrido hasta la pérdida de la eficacia terapéutica, definida como 1) una reducción de menos del 30% del dolor (VAS) respecto del nivel basal del tratamiento abierto durante dos visitas consecutivas de la fase doble ciego, o 2) empeoramiento de los síntomas de la FM que requiriera un tratamiento alternativo. El 54% de los pacientes soportaron la titulación hasta una dosis eficaz y tolerable de Lyrica durante la fase abierta de 6 semanas. De los pacientes que ingresaron a la fase de tratamiento aleatorio que continuaron el tratamiento con Lyrica, el 38% de los pacientes completó las 26 semanas de tratamiento en comparación con el 19% de los pacientes tratados con el placebo.

Cuando se consideró el regreso del dolor o el retiro a causa de los eventos adversos como la pérdida de la respuesta (LTR), el tratamiento con Lyrica produjo un mayor tiempo hasta la pérdida de la respuesta terapéutica que el tratamiento con el placebo. El 53% de los sujetos tratados con pregabalina, en comparación con el 33% de los pacientes tratados con el placebo, continuaron tomando la droga del estudio y mantuvieron la respuesta terapéutica hasta la Semana 26 del estudio. El tratamiento con Lyrica también tuvo como resultado un tiempo más prolongado hasta la pérdida de la respuesta en base al FIQ, y un tiempo más prolongado hasta la pérdida de la evaluación general del estado del paciente, medida con la PGIC.

#### Propiedades Farmacocinéticas

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

**Absorción:** La pregabalina se absorbe rápidamente cuando se administra en ayunas, alcanzando concentraciones plasmáticas máximas una hora tras la administración tanto de dosis única como de dosis múltiples. La biodisponibilidad oral de pregabalina se estima que es  $\geq 90\%$  y es independiente de la dosis. Tras la administración repetida, el estado estable se alcanza dentro de 24 a 48 horas. La velocidad de absorción de pregabalina disminuye cuando se administra con alimentos, produciéndose un descenso en la  $C_{max}$  de aproximadamente un 25-30% y un retraso en el  $T_{max}$  hasta aproximadamente 2,5 horas. Sin embargo, la administración de pregabalina junto con alimentos no tiene ningún efecto clínicamente significativo sobre el grado de absorción de pregabalina.

María Cecilia Lezcano  
Co-Directora Técnica  
Apoderada Legal  
Pfizer S.R.L.

IF-2018-36680389-APN-DGAV/ANMAT

página 678 de 8291



# ORIGINAL



Proyecto de Prospecto  
LYRICA Capsulas

Página 4 de 14

**Distribución:** En estudios preclínicos, se ha visto que la pregabalina atraviesa la barrera hematoencefálica en ratones, ratas y monos. Se ha visto que la pregabalina atraviesa la placenta en ratas y está presente en la leche de ratas lactantes. En humanos, el volumen de distribución aparente de la pregabalina tras la administración oral es de aproximadamente 0,56 l/kg. La pregabalina no se une a las proteínas plasmáticas.

**Biotransformación:** La pregabalina sufre un metabolismo insignificante en humanos. Tras una dosis de pregabalina marcada isotópicamente, aproximadamente el 98% de la radioactividad recuperada en la orina procedía de pregabalina inalterada. El derivado N-metilado de pregabalina, metabolito principal de ésta encontrado en orina, representó el 0,9% de la dosis. En estudios preclínicos, no hubo indicios de que el S-enantiómero de pregabalina se racemice al R-enantiómero.

**Eliminación:** La pregabalina se elimina del sistema circulatorio principalmente mediante excreción renal como fármaco inalterado.

La vida media de eliminación promedio de pregabalina es de 6,3 horas. El clearance plasmático y renal de la pregabalina son directamente proporcionales al clearance de creatinina (ver *Alteración de la función renal*).

Es necesario un ajuste de la dosis en pacientes con la función renal alterada o en hemodiálisis (ver POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN - Tabla 1).

**Linealidad / no linealidad:**

La farmacocinética de pregabalina es lineal en el rango de dosis diaria recomendada. La variabilidad farmacocinética interindividual de pregabalina es baja (< 20%). La farmacocinética de dosis múltiples es predecible a partir de los datos obtenidos con dosis única. Por tanto, no es necesario llevar un monitoreo de rutina de las concentraciones plasmáticas de pregabalina.

**Farmacocinética en grupos especiales de pacientes**

**Sexo:** Los ensayos clínicos indican que el sexo no tiene influencia clínicamente significativa sobre las concentraciones plasmáticas de pregabalina.

**Alteración de la función renal:** El clearance de pregabalina es directamente proporcional al clearance de creatinina. Además, la pregabalina se elimina del plasma de forma eficaz mediante hemodiálisis (tras una sesión de hemodiálisis de 4 horas, las concentraciones plasmáticas de pregabalina se reducen aproximadamente al 50%). Dado que la eliminación por vía renal es la principal vía de eliminación, en pacientes con insuficiencia renal es necesaria una reducción de la dosis y una dosis complementaria tras la hemodiálisis (ver Posología y Forma de Administración, ver Tabla 1).

**Alteración de la función hepática:** No se han llevado a cabo estudios de farmacocinética específicos en pacientes con función hepática alterada. Puesto que la pregabalina no sufre un metabolismo significativo y se excreta mayoritariamente como fármaco inalterado en orina, no es previsible que la alteración de la función hepática altere de forma significativa las concentraciones plasmáticas de pregabalina.

**Población pediátrica:** En un estudio de farmacocinética y tolerabilidad se evaluó la farmacocinética de pregabalina en pacientes pediátricos con epilepsia (grupos de edad: de 1 a 23 meses, de 2 a 6 años, de 7 a 11 años y de 12 a 16 años) con concentraciones de dosis de 2,5, 5, 10 y 15 mg/kg/día.

En general, el tiempo transcurrido hasta alcanzar la concentración plasmática máxima tras la administración oral de pregabalina a pacientes pediátricos en ayunas fue similar en todo el grupo de edad y se produjo entre 0,5 horas y 2 horas después de la dosis.

Los parámetros de  $C_{max}$  y AUC de pregabalina aumentaron de forma lineal con el aumento de la dosis en cada grupo de edad. El AUC fue un 30% menor en los pacientes pediátricos con un peso inferior a 30 kg debido a un mayor aclaramiento ajustado al peso corporal del 43% en estos pacientes en comparación con los pacientes con un peso  $\geq 30$  kg.

La semivida terminal promedio de pregabalina fue, aproximadamente, de entre 3 y 4 horas en los pacientes pediátricos de hasta 6 años de edad, y de entre 4 y 5 horas en los de 7 años o más.

María Cecilia Lezcano  
Co-Directora Técnica  
Apoderada Legal  
Pfizer S.R.L.

IF-2018-35680323-APN-DGR#ANMAT

página 875 de 8291

# ORIGINAL



Proyecto de Prospecto  
LYRICA Capsulas

Página 5 de 14

El análisis de farmacocinética poblacional mostró que el aclaramiento de creatinina era una covariable significativa del aclaramiento de pregabalina oral, el peso corporal era una covariable significativa del volumen de distribución aparente de pregabalina oral, y que dichas relaciones eran similares en los pacientes pediátricos y adultos.

No se ha estudiado la farmacocinética de pregabalina en pacientes de menos de 3 meses de edad (ver POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN, REACCIONES ADVERSAS y Propiedades Farmacodinámicas).

**Ancianos:** El clearance de pregabalina tiende a disminuir al aumentar la edad. Este descenso en el clearance de pregabalina oral está en relación con el descenso del clearance de creatinina asociado con el aumento de la edad. Podría requerirse una reducción de la dosis de pregabalina en pacientes que tengan la función renal alterada debido a la edad (ver POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN - Tabla 1).

### Madres lactantes

Se evaluó la farmacocinética de 150 mg de pregabalina administrados cada 12 horas (dosis diaria de 300 mg), en 10 mujeres lactantes, tras al menos 12 semanas después del parto. La lactancia tuvo un efecto nulo o pequeño sobre la farmacocinética de pregabalina. La pregabalina se excretó por la leche materna a concentraciones promedio, en estado estacionario, de aproximadamente el 76% de las presentes en el plasma materno. La dosis estimada para el lactante procedente de la leche materna (suponiendo un consumo medio de leche de 150 ml/kg/día) de las mujeres que reciben 300 mg/día o la dosis máxima de 600 mg/día sería de 0,31 o 0,62 mg/kg/día, respectivamente. Estas dosis estimadas son aproximadamente el 7% de la dosis materna diaria total, en mg/kg.

### POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

El rango de dosis es de 150 a 600 mg al día, dividiendo su administración en dos o tres tomas. Lyrica se puede administrar con o sin alimentos. Lyrica se administra únicamente por vía oral.

### Dolor neuropático

El tratamiento con pregabalina se puede comenzar con una dosis de 150 mg al día, que se puede administrar dividida en dos o tres tomas. En función de la respuesta y tolerabilidad individual de cada paciente, la dosificación se puede incrementar hasta 300 mg al día después de un intervalo de 3 a 7 días, y si fuese necesario, hasta una dosis máxima de 600 mg al día después de un intervalo adicional de 7 días.

### Epilepsia

El tratamiento con pregabalina se puede iniciar con una dosis de 150 mg al día, que se puede administrar dividida en dos o tres tomas. 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. La dosis máxima que se puede alcanzar, después de una semana adicional, es de 600 mg al día.

### 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.

### Fibromialgia

La dosis recomendada de Lyrica para el tratamiento de la fibromialgia es de 300 a 450 mg/día. El tratamiento deberá comenzar con una dosis de 75 mg dos veces por día (150 mg/día) y se puede incrementar a 150 mg dos veces por día (300 mg/día) en el intervalo de una semana en base a la eficacia y tolerabilidad. Los pacientes que no experimenten beneficio suficiente con

María Cecilia Lezcano  
Co-Directora Técnica  
Apoderada Legal  
Pfizer S.R.L.

IF-2018-39890389-APN-DGRM#NMAT

página 10 de 291

# ORIGINAL



Proyecto de Prospecto  
LYRICA Capsulas

Página 6 de 14

300 mg/día, se les puede incrementar la dosis a 225 mg dos veces por día (450 mg/día). Aunque Lyrica se estudio también a dosis de 600 mg/día, no hay evidencia de que esta dosis brinde un beneficio adicional y esta dosis no fue muy bien tolerada. No se recomienda el tratamiento con dosis mayores a 450 mg/día, dadas las reacciones adversas dosis-dependientes (ver REACCIONES ADVERSAS). Dado que la pregabalina se elimina principalmente por excreción renal, la dosis debe ser ajustada en pacientes con función renal reducida (ver *Pacientes con alteración de la función renal*).

### Interrupción del tratamiento con pregabalina

De acuerdo con la práctica clínica actual, si se tiene que interrumpir el tratamiento con pregabalina, se deberá hacer de forma gradual durante un período mínimo de 1 semana independientemente de la indicación (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO Y REACCIONES ADVERSAS).

### Poblaciones especiales

#### Alteración de la función renal

La pregabalina se elimina del sistema circulatorio principalmente por excreción renal como fármaco inalterado. Dado que el clearance plasmático de pregabalina es directamente proporcional al clearance de creatinina (ver Propiedades Farmacocinéticas), la reducción de la dosis en pacientes con función renal alterada se deberá realizar de forma individualizada de acuerdo al clearance de creatinina (Ccr), tal como se indica en la Tabla 1, que se ha determinado usando la fórmula siguiente:

$$\text{Ccr (ml/min)} = 1,23 \times \frac{140 - \text{edad (años)}}{\text{creatinina sérica (mg/dl)}} \times \text{peso (kg)} \quad (\times 0,85 \text{ si se trata de pacientes mujeres})$$

La pregabalina se elimina del plasma de forma eficaz mediante hemodiálisis (50% del fármaco en 4 horas). En pacientes sometidos a hemodiálisis, se debe ajustar la dosis diaria de pregabalina según su función renal. Además de la dosis diaria, después de cada sesión de 4 horas de hemodiálisis se debe administrar de forma inmediata una dosis complementaria (ver Tabla 1).

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

Clearance de Creatinina (Ccr) (ml/min)	Dosis Diaria Total de Pregabalina <sup>†</sup>		Posología
	Dosis inicial (mg/día)	Dosis máxima (mg/día)	
≥ 60	150	600	DVD o TVD
≥ 30 - < 60	75	300	DVD o TVD
≥ 15 - < 30	25 - 50	150	UVD o DVD
< 15	25	75	UVD
Dosis complementarias tras la hemodiálisis (mg)			
	25	100	Dosis única <sup>‡‡</sup>

TVD = Tres veces al día

DVD = Dos veces al día

UVD = Una vez al día

<sup>†</sup> La dosis diaria total (mg/día) se debe dividir en las tomas indicadas en la posología para obtener los mg/dosis adecuados.

<sup>‡‡</sup> La dosis complementaria es una única dosis adicional.

### Alteración de la función hepática

No se requiere ajuste de la dosis en pacientes con la función hepática alterada (ver Propiedades Farmacocinéticas).

### Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Lyrica en niños menores de 12 años ni en adolescentes (de 12 a 17 años de edad). Los datos actualmente disponibles están descritos en las secciones de REACCIONES ADVERSAS y Propiedades Farmacocinéticas/Farmacodinámicas, sin embargo no se puede hacer una recomendación posológica.

Maria Cecilia Lezcano  
Co-Directora Técnica  
Apoderada Legal  
Pfizer S.R.L.

IF-2018-39689389-APN-DEKWAANMAT

página 12 de 2891

# ORIGINAL



Proyecto de Prospecto  
LYRICA Cápsulas

Página 7 de 14

### Uso en ancianos

Los pacientes ancianos pueden precisar una reducción de la dosis de pregabalina debido a la disminución de la función renal (ver *Uso en pacientes con alteración de la función renal*).

### CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

### ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO

#### Intolerancia a la lactosa

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

#### Pacientes diabéticos

De acuerdo a la práctica clínica actual, ciertos pacientes diabéticos que ganen peso durante el tratamiento con pregabalina, pueden precisar un ajuste de la medicación hipoglucemiante.

#### Reacciones de hipersensibilidad

Se han reportado durante la etapa posterior a la comercialización, reacciones de hipersensibilidad incluyendo casos de angioedema. La pregabalina debe suspenderse inmediatamente si se presentan síntomas de angioedema, tal como edema facial, perioral, o de las vías respiratorias superiores.

#### Mareos, somnolencia, pérdida de la conciencia, confusión y alteración de la función mental

El tratamiento con pregabalina se ha asociado a mareos y somnolencia, lo cual podría incrementar los casos de lesiones accidentales (caídas) en la población anciana. También ha habido reportes post-comercialización de pérdida de la conciencia, confusión, y alteración de la función mental. Por tanto, se debe aconsejar a los pacientes que tengan precaución hasta que se familiaricen con los efectos potenciales del fármaco.

#### Efectos relacionados con la visión

En estudios clínicos controlados, una mayor proporción de pacientes tratados con pregabalina, en comparación con aquellos tratados con placebo, notificó visión borrosa, evento que en la mayoría de los casos se resolvió al continuar con el tratamiento. En los estudios clínicos en los que se llevaron a cabo pruebas oftalmológicas, la incidencia de disminución de la agudeza visual y alteración del campo visual fue mayor en pacientes tratados con pregabalina que en aquellos tratados con placebo; la incidencia de cambios fundoscópicos fue mayor en pacientes tratados con placebo (ver CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS, Propiedades Farmacodinámicas).

Durante el periodo posterior a la comercialización también se han notificado reacciones adversas visuales incluyendo pérdida de visión, visión borrosa u otros cambios de agudeza visual, muchos de los cuales fueron transitorios. La suspensión del tratamiento con pregabalina puede resolver o mejorar estos síntomas visuales.

#### Insuficiencia renal

Se han notificado casos de insuficiencia renal que revirtieron con la interrupción del tratamiento con pregabalina.

#### Retiro de la medicación antiépiléptica concomitante

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

#### Síntomas de retirada

En algunos pacientes se han observado síntomas de retirada tras la interrupción del tratamiento con pregabalina tanto a corto como a largo plazo. Se han mencionado los siguientes eventos: insomnio, dolor de cabeza, náuseas, ansiedad, diarrea, síndrome gripal, nerviosismo, depresión, dolor, convulsiones, hiperhidrosis y mareos, sugestivos de dependencia física. Se debe informar al paciente sobre esto al inicio del tratamiento.

Durante el tratamiento con pregabalina, o al poco tiempo de interrumpir el tratamiento con pregabalina, pueden aparecer convulsiones, incluyendo estatus epiléptico y convulsiones de tipo gran mal.

Maria Cecilia Lezcano  
Co-Directora Técnica  
Apoderada Legal  
Pfizer S.R.L.

IF-2018-39689389-APN-DGR/V#ANMAT

página 18 de 291



# ORIGINAL



Proyecto de Prospecto  
LYRICA Cápsulas

Página 8 de 14

Con respecto a la interrupción del tratamiento de pregabalina a largo plazo, se sugiere que la incidencia y gravedad de los síntomas de retirada pueden estar relacionadas con la dosis.

#### Insuficiencia cardíaca congestiva

En algunos pacientes tratados con pregabalina se han recibido reportes posteriores a la comercialización de insuficiencia cardíaca congestiva. Estas reacciones se observan sobre todo en pacientes ancianos (mayores de 65 años) con función cardiovascular comprometida y tratados con pregabalina en la indicación de tratamiento del dolor neuropático. La pregabalina debe ser usada con cautela en este grupo de pacientes. Estas reacciones pueden revertir tras la suspensión del tratamiento.

#### Tratamiento del dolor neuropático central debido a lesión de la médula espinal

En el tratamiento del dolor neuropático central debido a lesión de la médula espinal se incrementó la incidencia de eventos adversos en general, eventos adversos a nivel del SNC y especialmente somnolencia. Esto puede atribuirse a un efecto aditivo debido a la medicación concomitante (ej. agentes antiespasmódicos) necesaria para esta patología. Este hecho debe tenerse en cuenta cuando se prescriba pregabalina en estos casos.

#### Ideación y comportamientos suicidas

Resultados de un estudio sugieren un aumento del riesgo de ideas o comportamientos suicidas en los pacientes tratados con drogas antiepilépticas (DAEs).

Se realizó una evaluación de 199 estudios clínicos controlados para evaluar la incidencia de comportamiento e ideación suicida en pacientes en tratamiento con DAEs (11 diferentes drogas antiepilépticas). Estos estudios evaluaron la eficacia de diferentes drogas antiepilépticas en tratamiento de epilepsia y alteraciones psiquiátricas (trastorno bipolar, depresión y ansiedad) y otras condiciones.

Los pacientes aleatorizados a alguna de las drogas antiepilépticas tuvieron casi el doble del riesgo de tener ideación o comportamiento suicida comparados con los pacientes aleatorizados al grupo placebo (riesgo relativo ajustado 1.8, 95% IC: 1,2; 2,7).

El número de casos de suicidio dentro de estos estudios es muy pequeño para permitir estimar cualquier conclusión sobre el efecto de las DAEs sobre el suicidio consumado.

Las indicaciones para las cuales se prescriben DAEs comprenden patologías que en sí mismas se asocian a un riesgo creciente de morbilidad y mortalidad, de ideas y de comportamiento suicida.

Los pacientes, sus cuidadores y las familias deben ser informados del potencial aumento de riesgo de tener ideas y comportamientos suicidas y se debe aconsejar sobre la necesidad de estar alerta ante la aparición o el empeoramiento de los síntomas de depresión, cualquier cambio inusual en humor o comportamiento, o la aparición de ideas y comportamientos suicidas.

#### Disminución de la funcionalidad del tracto gastrointestinal inferior

Durante el período posterior a la comercialización se han notificado casos relacionados con la disminución de la funcionalidad del tracto gastrointestinal inferior (ej. obstrucción intestinal, íleo paralítico, estreñimiento) al administrarse pregabalina conjuntamente con medicamentos con potencial para producir estreñimiento, como los analgésicos opioides. En caso de que se vayan a administrar en combinación pregabalina y opioides, debe considerarse la utilización de medidas para evitar el estreñimiento (especialmente en mujeres y pacientes de edad avanzada).

#### Uso incorrecto potencial de abuso o dependencia

Se han notificado casos de uso incorrecto, abuso o dependencia. Se debe tener precaución en pacientes con antecedentes de abuso de drogas, y los pacientes han de ser monitoreados para detectar síntomas de uso incorrecto, abuso o dependencia con pregabalina (se han notificado casos de tolerancia, aumento de la dosis, búsqueda compulsiva de drogas).

#### Encefalopatía

Se han notificado casos de encefalopatía, mayoritariamente en pacientes con enfermedades subyacentes que podrían haber provocado la encefalopatía.

#### Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Dado que la pregabalina se excreta principalmente inalterada en orina, experimenta un metabolismo insignificante en humanos (< 2% de la dosis

Maria Cecilia Lezcano  
Co-Directora Técnica  
Apoderada Legal  
Pfizer S.R.L.

LLD\_Arg\_EUSPC\_10Jan2018\_v1.0

IF-2018-39689789-APN-DE#/#ANMAT

página 18 de 2891

IF-2018-36689789-APN-DGA/ANMAT

página 18 de 291

# ORIGINAL



Proyecto de Prospecto  
LYRICA Cápsulas

Página 9 de 14

recuperada en orina en forma de metabolitos), no inhibe el metabolismo de fármacos *in vitro* y no se une a proteínas plasmáticas, no es probable que produzca interacciones farmacocinéticas o sea susceptible a las mismas.

#### Estudios *in vivo* y análisis farmacocinético de la población

En consecuencia, en los estudios *in vivo*, no se observaron interacciones farmacocinéticas relevantes desde el punto de vista clínico entre pregabalina y fenitoína, carbamazepina, ácido valproico, lamotrigina, gabapentina, lorazepam, oxycodona o etanol. El análisis farmacocinético de la población indicó que los hipoglucemiantes orales, diuréticos, insulina, fenobarbital, tiagabina y topiramato no presentaban un efecto clínicamente importante sobre el clearance de pregabalina.

#### Anticonceptivos orales, noretisterona y/o etinilestradiol

La administración de pregabalina junto con anticonceptivos orales como noretisterona y/o etinilestradiol, no influye en la farmacocinética en el estado de equilibrio de ninguna de estas sustancias.

#### Influencia del SNC en medicamentos

La pregabalina puede potenciar los efectos del etanol y lorazepam. En estudios clínicos controlados, las dosis múltiples orales de pregabalina administrada junto con oxycodona, lorazepam o etanol no produjeron efectos clínicamente importantes sobre la respiración. En la experiencia post-comercialización, existen reportes de insuficiencia respiratoria y coma en pacientes que toman pregabalina y otros medicamentos depresores del Sistema Nervioso Central. La pregabalina parece tener un efecto aditivo en la alteración de la función cognitiva y motora causada por oxycodona.

#### Interacciones y pacientes de edad avanzada

No se realizaron estudios farmacodinámicos específicos de interacción en voluntarios ancianos. Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

#### Carcinogénesis, mutagénesis y deterioro de la fertilidad

En los estudios convencionales sobre farmacología de seguridad en animales, la pregabalina fue bien tolerada a dosis clínicamente relevantes. En estudios de toxicidad de dosis repetidas en ratas y monos se observaron efectos en el SNC, incluyendo hipoactividad, hiperactividad y ataxia. Se observó un aumento en la incidencia de atrofia retiniana, observada frecuentemente en ratas albinas ancianas, tras la exposición a largo plazo de pregabalina a exposiciones  $\geq 5$  veces la exposición media en humanos a la dosis clínica máxima recomendada.

La pregabalina no fue teratogénica ni en ratones ni en ratas ni en conejos. Sólo hubo toxicidad fetal en ratas y conejos a exposiciones lo suficientemente por encima de la exposición en humanos. En estudios de toxicidad prenatal/postnatal, la pregabalina indujo toxicidad en el desarrollo de las crías en ratas a exposiciones  $> 2$  veces la exposición máxima recomendada en el hombre.

Únicamente se observaron efectos adversos sobre la fertilidad en ratas macho y hembra a exposiciones por encima de la dosis terapéutica. Los efectos adversos sobre los órganos reproductores masculinos y sobre el esperma fueron de carácter reversible y únicamente se produjeron a exposiciones suficientemente por encima de la dosis terapéutica, o cuando estaban asociados con procesos degenerativos espontáneos de los órganos reproductores masculinos en ratas macho. Por lo tanto, los efectos fueron considerados de pequeña o nula relevancia clínica.

La pregabalina no es genotóxica de acuerdo a los resultados del conjunto de análisis *in vitro* e *in vivo*. Se llevaron a cabo estudios de carcinogenicidad a dos años con pregabalina en ratas y ratones. No se observaron tumores en ratas a exposiciones de hasta 24 veces la exposición media en humanos a la dosis clínica máxima recomendada de 600 mg/día. En ratones, a exposiciones similares a la exposición media en humanos, no se detectó aumento en la incidencia de tumores, pero a exposiciones más altas se observó un incremento en la incidencia de hemangiosarcoma. El mecanismo no genotóxico de la formación de tumores inducidos por pregabalina en ratones implica cambios en las plaquetas y una proliferación asociada de células endoteliales. Estos cambios en las plaquetas no estuvieron presentes ni en ratas ni en humanos de acuerdo a los datos clínicos obtenidos a corto y limitado largo plazo. No hay evidencias que sugieran un riesgo relacionado en el hombre.

En ratas jóvenes los tipos de toxicidad no difieren cualitativamente de los observados en las ratas adultas. Sin embargo, las ratas jóvenes son más sensibles. A las exposiciones terapéuticas, hubo evidencias de signos clínicos en el SNC de hiperactividad y bruxismo y algunos cambios en el crecimiento (inhibición pasajera de la ganancia de peso). Se observaron efectos sobre el ciclo estral a 5 veces la exposición terapéutica humana.

Maria Cecilia Lezcano  
Co-Directora Técnica  
Apoderada Legal  
Pfizer S.R.L.

IF-2018-35980389-APN-DGR/A/NM/T

página 185 de 2891

# ORIGINAL



Proyecto de Prospecto  
LYRICA Capsulas

Página 10 de 14

Se observó una respuesta reducida al sobresalto acústico en ratas jóvenes 1-2 semanas después de una exposición >2 veces a la terapéutica humana. Este efecto no se volvió a observar nueve semanas después de la exposición.

### Fertilidad, embarazo y lactancia

#### Mujeres en edad fértil/ Anticoncepción en hombre y mujeres

Las mujeres en edad fértil deben utilizar un método anticonceptivo eficaz, al desconocerse el riesgo potencial en la reproducción humana.

#### Embarazo

No existen datos suficientes sobre la utilización de pregabalina en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva (ver Carcinogénesis, mutagénesis y deterioro de la fertilidad). Se desconoce riesgo en seres humanos. Por tanto, Lyrica no debe utilizarse durante el embarazo a menos que el beneficio para la madre supere el riesgo potencial para el feto.

#### Lactancia

La pregabalina se excreta en la leche humana (ver Propiedades Farmacocinéticas). No se conoce el efecto de la pregabalina en los recién nacidos/niños. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento para la madre.

#### Fertilidad

No hay datos clínicos sobre el efecto de pregabalina sobre la fertilidad de la mujer. En un ensayo clínico realizado para evaluar el efecto de pregabalina sobre la movilidad de los espermatozoides se expuso a varones sanos a dosis de pregabalina de 600mg/día. Después de 3 meses de tratamiento, no se observaron efectos sobre la movilidad de los espermatozoides. Un estudio de fertilidad realizado en ratas hembras ha mostrado efectos adversos sobre la reproducción. Estudios de fertilidad en ratas macho han mostrado efectos adversos sobre la reproducción y sobre el desarrollo. La relevancia clínica de estos hallazgos, se desconoce (ver Carcinogénesis, mutagénesis y deterioro de la fertilidad).

### Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Lyrica sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas puede ser pequeña o moderada. Lyrica puede causar mareos y somnolencia por lo que puede afectar la capacidad de conducir o de utilizar máquinas. Se aconseja a los pacientes que no conduzcan, manejen maquinaria pesada o se dediquen a otras actividades potencialmente peligrosas hasta que se sepa si este medicamento afecta su capacidad para realizar estas actividades.

### REACCIONES ADVERSAS

El programa clínico de pregabalina incluyó a más de 8900 pacientes que fueron expuestos a pregabalina, de los que más de 5600 participaron en ensayos doble ciego controlados con placebo. Las reacciones adversas comunicadas con más frecuencia fueron mareos y somnolencia. Generalmente, las reacciones adversas fueron de intensidad leve a moderada. En todos los estudios controlados, la tasa de abandono a causa de reacciones adversas fue del 12% para pacientes que estaban recibiendo pregabalina y del 5% para pacientes que recibieron placebo. Las reacciones adversas que con más frecuencia dieron lugar a una interrupción del tratamiento en los grupos tratados con pregabalina fueron mareos y somnolencia.

En la tabla 2 siguiente se relacionan todas las reacciones adversas, que tuvieron lugar con una incidencia superior a la detectada con placebo y en más de un paciente, ordenadas por sistema y frecuencia [muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$ ,  $\leq 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  y  $\leq 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$  a  $\leq 1/1000$ ), muy raras ( $\leq 1/10.000$ ), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)]. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Las reacciones adversas enumeradas también pueden estar relacionadas con la enfermedad subyacente y/o con la medicación que se administra concomitantemente.

En el tratamiento del dolor neuropático central debido a lesión de la médula espinal se incrementó la incidencia de eventos adversos en general, efectos adversos a nivel del SNC y especialmente somnolencia (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO).

Maria Cecilia Lezcano  
Co-Directora Técnica  
Apoderada Legal  
Pfizer S.R.L.

IF-2018-35980329-APN-DCA/ANMAT

página 267 de 2891

# ORIGINAL



Proyecto de Prospecto  
LYRICA Cápsulas

Página 11 de 14

Las reacciones adversas adicionales notificadas durante la experiencia post-comercialización se incluyen en la siguiente tabla en cursiva.

Tabla 2. Reacciones adversas de pregabalina

Sistema de clasificación de órganos	Reacciones adversas del fármaco
<b>Infecciones e infestaciones</b>	
Frecuentes	Nasofaringitis
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>	
Poco frecuentes	Neutropenia
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>	
Poco frecuentes	Hipersensibilidad
Raras	Angioedema, reacción alérgica
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	
Frecuentes	Aumento del apetito
Poco frecuentes	Anorexia, hipoglucemia
<b>Trastornos psiquiátricos</b>	
Frecuentes	Euforia, confusión, irritabilidad, desorientación, insomnio, disminución de la libido
Poco frecuentes	Despersonalización, anorgasmia, inquietud, depresión, agitación, estado de ánimo depresivo, estado de ánimo elevado, agresión, cambios del estado de ánimo, dificultad de expresión, alucinaciones, sueños anormales, aumento de la libido, apatía, crisis de angustia
Raras	Desinhibición
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	
Muy frecuentes	Mareos, somnolencia, cefalea
Frecuentes	Ataxia, alteración en la atención, coordinación anormal, alteración de la memoria, temblor, disartria, amnesia, parestesias, hipoestesia, alteración del equilibrio, letargo, sedación
Poco frecuentes	Trastorno cognitivo, nistagmo, trastorno del habla, deterioro mental, mioclonía, pérdida de conciencia, hiporreflexia, discinesia, hiperactividad psicomotora, mareo postural, hiperestesia, sensación de ardor, temblor intencional, estupor, síncope, sensación de ardor, ageusia, malestar general
Raras	Convulsiones, parosmia, hipocinesia, disgrafía
<b>Trastornos oculares</b>	
Frecuentes	Visión borrosa, diplopía
Poco frecuentes	Pérdida de la visión periférica, alteración de la visión, hinchazón ocular, sequedad ocular, edema ocular, defecto del campo visual, disminución de la agudeza visual, dolor ocular, astenopia, fotopsia, ojo seco, aumento del lagrimeo, irritación ocular
Raras	Pérdida de la visión, queratitis, midriasis, oscilopsia, alteración visual de la percepción de profundidad, estrabismo, brillo visual
<b>Trastornos del oído y del laberinto</b>	

Maria Cecilia Lezcano  
C.B. Directora Técnica  
Apoderada Legal  
Pfizer S.R.L.

IF-2018-39689789-APN-D6A#1#AMMAT

página 289 de 289



# ORIGINAL



Proyecto de Prospecto  
LYRICA Cápsulas

Página 12 de 14

Sistema de clasificación de órganos	Reacciones adversas del fármaco
Frecuentes	Vértigo
Pocos frecuentes	Hiperacusia
<b>Trastornos cardíacos</b>	
Poco frecuentes	Taquicardia, bloqueo auriculoventricular de primer grado, bradicardia sinusal, insuficiencia cardíaca congestiva,
Raras	Prolongación del intervalo QT, taquicardia sinusal, arritmia sinusal
<b>Trastornos vasculares</b>	
Poco frecuentes	Hipotensión, hipertensión, sofocos, rubefacción, frialdad periférica
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	
Poco frecuentes	Disnea, epistaxis, tos, congestión nasal, rinitis, ronquidos, sequedad nasal
Raras	Edema pulmonar, sensación de opresión en la garganta
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
Frecuentes	Náuseas, constipación, vómitos, flatulencia, diarrea, distensión abdominal, boca seca
Poco frecuentes	Hipersecreción salival, enfermedad de reflujo gastroesofágico, hipoestesia oral
Raras	Ascitis, disfagia, pancreatitis, lengua hinchada
<b>Trastornos hepatobiliares</b>	
Poco frecuentes	Enzimas hepáticas elevadas*
Raras	Ictericia
Muy raras	Insuficiencia hepática, hepatitis
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	
Poco frecuentes	Hiperhidrosis, erupción papular, urticaria, prurito
Raras	Sudor frío, Síndrome de Stevens Johnson
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>	
Frecuentes	Calambres musculares, artralgia, dolor de espalda, dolor en las extremidades, espasmo cervical,
Poco frecuentes	Edema articular, mialgia, sacudidas musculares, dolor de cuello, rigidez muscular
Raras	Rabdomiólisis
<b>Trastornos renales y urinarios</b>	
Poco frecuentes	Disuria, incontinencia urinaria
Raras	Oliguria, insuficiencia renal, retención urinaria
<b>Trastornos del aparato reproductor y de las mamas</b>	
Frecuentes	Disfunción eréctil
Poco frecuentes	Retraso en la eyaculación, disfunción sexual, dismenorrea, dolor de mama
Raras	Amenorrea, secreción mamaria, aumento del tamaño de las mamas, ginecomastia
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	
Frecuentes	Edema periférico, edema, marcha anormal, caídas, sensación de embriaguez, sensación anormal, fatiga

Maria Cecilia Lezcano  
Co-Directora Técnica  
Apoderada Legal  
Pfizer S.R.L.

IF-2018-39689389-APN-D9A7#NMMAT

página 29 de 891

# ORIGINAL



Proyecto de Prospecto  
LYRICA Capsulas

Página 13 de 14

Sistema de clasificación de órganos	Reacciones adversas del fármaco
Poco frecuentes	Edema generalizado, edema facial, opresión en el pecho, dolor, pirexia, sed, escalofríos, astenia
Exploraciones complementarias	
Frecuentes	Aumento de peso
Poco frecuentes	Aumento de la creatinfosfoquinasa plasmática, aumento de la glucemia, disminución del número de plaquetas, aumento de la creatinina plasmática, reducción de la potasemia, reducción de peso
Raras	Reducción del número de leucocitos

\* Alanina aminotransferasa (ALT) y aspartato aminotransferasa (AST) elevada

En algunos pacientes se han observado síntomas de retirada tras la interrupción del tratamiento con pregabalina tanto a corto como a largo plazo. Se han mencionado los siguientes eventos: insomnio, dolor de cabeza, náuseas, ansiedad, diarrea, síndrome gripal, convulsiones, nerviosismo, depresión, dolor, hiperhidrosis y mareos, sugestivos de dependencia física. Se debe informar al paciente sobre esto al inicio del tratamiento.

Con respecto a la interrupción del tratamiento de pregabalina a largo plazo, los datos sugieren que la incidencia y gravedad de los síntomas de retirada pueden estar relacionadas con la dosis.

#### Población pediátrica

El perfil de seguridad de pregabalina observado en tres estudios en pacientes pediátricos con crisis de epilepsia parciales con o sin generalización secundaria (estudio de seguridad y eficacia en 12 semanas en pacientes con epilepsia de inicio parcial, n=295; de farmacocinética y tolerabilidad, n = 65; y un estudio de seguimiento de la seguridad, abierto, de 1 año de duración, n = 54) fue similar al observado en los estudios en pacientes adultos con epilepsia. Las reacciones adversas más comunes observadas en este estudio de 12 semanas de tratamiento con pregabalina fueron somnolencia, pirexia, infecciones del tracto respiratorio superior, aumento del apetito, aumento de peso y nasofaringitis (ver POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN y Propiedades Farmacocinéticas/ Farmacodinámicas).

#### Estudios controlados en fibromialgia

##### Reacciones adversas que motivaron la discontinuación

En estudios clínicos de pacientes con fibromialgia, el 19% de los pacientes tratados con pregabalina (150-600 mg/día) y 10% de los pacientes con placebo, discontinuaron el estudio prematuramente debido a las reacciones adversas. En el grupo tratado con pregabalina, las reacciones adversas más comunes que motivaron la discontinuación fueron: mareos (6%) y somnolencia (3%). En comparación, <1% de los pacientes con placebo discontinuaron el estudio debido a mareos y somnolencia. Otras razones que motivaron la discontinuación de los estudios, que ocurrieron con mayor frecuencia en el grupo tratado con pregabalina que en el de placebo, fueron: fatiga, cefaleas, trastorno del equilibrio y aumento de peso. Cada una de estas reacciones adversas llevó a discontinuar el estudio en aproximadamente el 1% de los pacientes.

En estudios clínicos controlados de Lyrica en fibromialgia, 106 pacientes fueron de 65 años de edad o mayores. A pesar de que el perfil de reacciones adversas fue similar en los dos grupos de edad, las siguientes reacciones adversas neurológicas fueron más frecuentes en pacientes de 65 años de edad o mayores: mareos, visión borrosa, trastorno del equilibrio, temblores, estado de confusión, coordinación anormal y letargia.

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas de acuerdo con las regulaciones locales.

Marta Cecilia Lázcano  
Co-Directora Técnica  
Apoderada Legal  
Pfizer S.R.L.

IF-2018-39689389-APN-DGRM/AMMAT

página 203 de 291

# ORIGINAL



Proyecto de Prospecto  
LYRICA Cápsulas

Página 14 de 14

## **SOBREDOSIS**

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

El tratamiento de la sobredosis de pregabalina debe incluir medidas generales de soporte y puede incluir hemodiálisis si fuese necesario (ver POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN - Tabla 1).

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse a los Centros de Toxicología:

- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247
- Hospital A. Posadas: (011) 4658-7777 / 4654-6648

## **CONSERVACIÓN**

Conservar a temperatura ambiente, no superior a 25°C

## **MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

No utilizar después de la fecha de vencimiento.

## **PRESENTACIONES**

Lyrica 25 mg: envases por 30 y 60 cápsulas.

Lyrica 50 mg: envases por 30 cápsulas.

Lyrica 75 mg: envases por 15, 30 y 60 cápsulas.

Lyrica 150 mg: envases por 30 cápsulas.

Lyrica 300 mg: envases por 30 cápsulas.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 52.012

Pfizer SRL, Carlos Berg 3669, Buenos Aires, Argentina  
Directora Técnica: Farmacéutica Sandra Beatriz Maza

Fecha de la última revisión:

LPD: 10/Enero/2018

Para mayor información respecto al producto, comunicarse al (011) 4788-7000

En Uruguay

Importa y representa Warner Lambert del Uruguay S.A. Cebollati 1474 of. 302 - Montevideo.  
DT: QF Laura Conti

Maria Cecilia Lezcano  
Co-Directora Técnica  
Apoderada Legal  
Pfizer S.R.L.

IF-2018-39689389-APN-DGRM#AMM/T

página 28 de 291



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:** IF-2018-39519325-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES  
Miércoles 15 de Agosto de 2018

**Referencia:** EX-2018-33910072 prospecto LYRICA

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 28 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2018.08.15 13:46:39 -03'00'

Rosario Vicente  
Jefe I  
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos  
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología  
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -  
GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,  
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE  
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT  
30715117564  
Date: 2018.08.15 13:46:41 -03'00'