



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

DISPOSICIÓN N° 0063

BUENOS AIRES, 07 ENE 2015

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-020795-13-9 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 autorización para importar la nueva forma farmacéutica SOLUCIÓN ORAL, con la concentración de PREGABALINA 20 mg / ml; para la especialidad medicinal denominada: LYRICA, inscripta en el REM con el Certificado N° 52.012.

Que las actividades de elaboración, producción, fraccionamiento, importación, exportación, comercialización y depósito en jurisdicción nacional o con destino al comercio interprovincial de especialidades medicinales se encuentran regidas por la Ley 16.463 y los Decretos Nros. 9.763/64, 150/92 y sus modificatorios Nros. 1890/92 y 177/93.

Que la presente solicitud se encuadra en los términos legales de los Artículos 4to, 14 y concordantes del Decreto N° 150/92.

Que la nueva forma farmacéutica de la especialidad medicinal antedicha habrá de importarse de EEUU, como país de origen



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A. N. M. A. T.*

DISPOSICIÓN N° 0063

y es elaborada en EEUU observándose su consumo en un país que integra el Anexo I del Decreto N° 150/92.

Que de acuerdo a lo establecido en la Disposición 5755/96, los métodos de control de calidad del producto terminado, para especialidades medicinales importadas de un país del Anexo I, serán solicitados y evaluados por el Instituto Nacional de Medicamentos.

Que a fojas 258 consta el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96 se encuentran establecidos en la disposición ANMAT N° 6077/97.

Que la presente se dicta sobre la base de las atribuciones conferidas por el Decreto N° 1490/92 y del Decreto N° 1886/14.

Por ello;

**EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACION NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MÉDICA**

DISPONE:

ARTICULO 1º.- Autorízase a la firma PFIZER S.R.L. a importar, fraccionar, distribuir y comercializar la nueva forma farmacéutica:



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

DISPOSICIÓN N° **0063**

SOLUCIÓN ORAL con la concentración de PREGABALINA 20 mg / ml,
para la especialidad medicinal denominada LYRICA.

ARTICULO 2.- Aceptase los datos característicos para la nueva forma
farmacéutica SOLUCIÓN ORAL según lo descrito en el Anexo de
Autorización de Modificaciones que forma parte integrante de la
presente Disposición.

ARTICULO 3.- Acéptase el texto del Anexo de Autorización de
Modificaciones el cual forma parte de la presente y el que deberá
agregarse al Certificado N° 52.012 en los términos de la Disposición
ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4º.- Inscríbese la nueva forma farmacéutica autorizada en el
Registro Nacional de Especialidades Medicinales de esta Administración.

ARTICULO 5º.- Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al
interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente
disposición conjuntamente con los rótulos, prospectos y Anexo, gírese al
Departamento de Registro a los fines de adjuntar al legajo
correspondiente, Cumplido, Archívese.

Expediente N° 1-0047-0000-020795-13-9

DISPOSICIÓN N° **0063**


Ing ROGELIO LOPEZ
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.





*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.*

ANEXO DE AUTORIZACION DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°...**0.063**..., a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 52.012 la nueva forma farmacéutica solicitada por la firma PFIZER S.R.L. para la especialidad medicinal denominada LYRICA / PREGABALINA, otorgada según Disposición N° 0948/05, tramitado por expediente N° 1-0047-0000-018546-04-7.

Nombre Comercial: LYRICA.

Genérico/s: PREGABALINA.

Forma Farmacéutica: SOLUCIÓN ORAL.

Clasificación ATC: N03AX16.

Vías de Administración: ORAL.

Indicaciones: Dolor neuropático: está indicado en el tratamiento del dolor neuropático periférico y central en adultos. Epilepsia: está indicado en adultos como terapia adjunta de las crisis parciales con o sin generalización secundaria. Trastorno de ansiedad generalizada: está indicado en el tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada (TAG) en adultos. Fibromialgia: está indicado en el tratamiento de la Fibromialgia en adultos.



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

Concentración: PREGABALINA 20 ml/ml.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica o porcentual:

Genérico/s: PREGABALINA 20 ml/ml.

Excipientes: Metilparabeno 1,3 mg, Propilparabeno 0,163 mg, Fosfato de sodio monobásico anhidro 3,25 mg, Fosfato de sodio dibásico anhidro 0,417 mg, Sucralosa 2,50 mg, Esencia de frutilla artificial 1,0 mg, Agua purificada c.s.

Origen del Producto: sintético.-

Envase/s Primario/s: Frasco (HDPE).

Presentación: Envases conteniendo 105 ml, 115 ml, 120 ml, 150 ml, 200 ml, 250 ml, 473 ml, 500 ml.

Contenido por Unidad de Venta: Envases conteniendo 105 ml, 115 ml, 120 ml, 150 ml, 200 ml, 250 ml, 473 ml, 500 ml.

Período de vida Útil: 24 meses.-

Forma de Conservación: Conservar a temperatura ambiente, no superior a 30° C.

Condición de Expendio: VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA.-

País de Origen de Elaboración, integrante País Anexo I según Decreto 150/92: EEUU.-

Establecimiento Elaborador: PHARMACIA & UPJOHN COMPANY,
KALAMAZOO, ESTADOS UNIDOS



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

Nombre o razón social del establecimiento de control de calidad: PFIZER S.R.L. sito en CARLOS BERG 3669 – CABA.

Proyecto de Rótulos de fojas 243 a 248, Prospectos a fojas 204 a 242; a desglosar las fojas 243, 246, 204 a 216 respectivamente, los que formarán parte de la presente disposición.

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización N° 52.012.-

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones de la firma PFIZER S.R.L., Titular del Certificado de Autorización N° 52.012, en la Ciudad de Buenos Aires, a los.....^{07 ENE 2015} días, del mes.....

Expediente N° 1-0047-0000-020795-13-9

DISPOSICION N°: **0063**

mb

Ing ROGELIO LOPEZ
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

ORIGINAL

0063



Proyecto de rótulo: estuche
LYRICA, Solución oral 20 mg/ml

Página 1 de 1

PROYECTO DE RÓTULO: ESTUCHE

LYRICA
Pregabalina 20 mg/ml
Solución oral

Venta bajo receta archivada

Industria Norteamericana

COMPOSICIÓN

Cada ml de solución contiene: Pregabalina 20 mg. Excipientes: Metilparabeno 1,3 mg, Propilparabeno 0,163 mg, Fosfato de sodio monobásico anhidro 3,25 mg, Fosfato de sodio dibásico anhidro 0,417 mg, Sucralosa 2,50 mg, Esencia de frutilla artificial 1,0 mg, Agua purificada c.s.

LOTE N°:

VENCIMIENTO:

POSOLOGÍA: Ver prospecto adjunto.

VIA DE ADMINISTRACIÓN: Oral

CONSERVACIÓN:

Conservar a temperatura ambiente, no superior a 30° C.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

No utilizar después de la fecha de vencimiento.

Este medicamento debe ser usado bajo prescripción médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica.

PRESENTACIÓN:

Lyrice solución oral 20 mg/ml, se presenta en frascos que contienen 120 ml*

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud - Certificado N° 52.012

Elaborado por Pharmacia & Upjohn Company, Kalamazoo, Estados Unidos.

Importado por Pfizer SRL, Virrey Loreto 2477, Buenos Aires, Argentina

Directora Técnica: Farmacéutica Sandra Beatriz Maza

Este mismo rótulo se repite para las presentaciones por 105 ml, 115 ml, 150 ml, 200 ml, 250 ml, 473 ml, 500 ml.

MARIA CECILIA LEZCANO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL
PFIZER SRL

ORIGINAL

0063



PROYECTO DE RÓTULO: ETIQUETA

LYRICA
Pregabalina 20 mg/ml
Solución oral

Venta bajo receta archivada

Industria Norteamericana

COMPOSICIÓN

Cada ml de solución contiene: Pregabalina 20 mg. Excipientes: c.s.

LOTE N°:

VENCIMIENTO:

CONSERVACIÓN:

Conservar a temperatura ambiente, no superior a 30° C.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

No utilizar después de la fecha de vencimiento.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud - Certificado N° 52.012

Handwritten mark


MARIA CECILIA LEZCANO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL
PFIZER SRL

**PROYECTO DE PROSPECTO**

LYRICA
PREGABALINA
Solución oral 20 mg/ml

Venta bajo receta archivada

Industria Norteamericana

COMPOSICIÓN

Cada ml de solución contiene: Pregabalina 20 mg. Excipientes: Metilparabeno 1,3 mg, Propilparabeno 0,163 mg, Fosfato de sodio monobásico anhidro 3,25 mg, Fosfato de sodio dibásico anhidro 0,417 mg, Sucralosa 2,50 mg, Esencia de frutilla artificial 1,0 mg, Agua purificada c.s.

ACCION TERAPÉUTICA

Antiepiléptico, código ATC: N03AX16.

INDICACIONESDolor 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 [³H]-gabapentina.

Experiencia clínicaDolor 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 período 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 mejoría de un 50% en la escala de dolor. En el caso de los pacientes que no experimentaron somnolencia, dicha mejoría se observó

MARIA CECILIA LEZCANO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL
PFIZER SRL



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.

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.

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

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 randomizado 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 randomizados a las fases posteriores del estudio. El 64% de los pacientes randomizados 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.

MARIA CECILIA LEZCANO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL
PFIZER SRL

27



Estudio F2: En este estudio randomizado 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 randomizó 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 randomización. 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 randomizado 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 hacia 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.

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 pregabalina son directamente proporcionales al clearance de creatinina (ver *Alteración de la función renal*).

MARIA CECILIA LEZCANO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL
PILZNER SRL

4

|



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.

Ancianos (mayores de 65 años): 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).

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

El rango de dosis es de 150 a 600 mg (7,5 ml a 30 ml) al día, dividiendo su administración en dos o tres tomas.

Lyrice se puede administrar con o sin alimentos.

Lyrice se administra únicamente por vía oral.

Junto al medicamento, se proporciona una jeringa graduada y un adaptador para el frasco (PIBA).

Ver más adelante información acerca de la administración del medicamento.

Dolor neuropático

El tratamiento con pregabalina se puede comenzar con una dosis de 150 mg (7,5 ml) 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 (15 ml) al día después de un intervalo de 3 a 7 días, y si fuese necesario, hasta una dosis máxima de 600 mg (30 ml) al día después de un intervalo adicional de 7 días.

Epilepsia

El tratamiento con pregabalina se puede iniciar con una dosis de 150 mg (7,5 ml) 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 (15 ml) al día después de una semana. La dosis máxima que se puede alcanzar, después de una semana adicional, es de 600 mg (30 ml) al día.

Trastorno de ansiedad generalizada

MARIA CECILIA LEZCANO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL
PZIZER SRL



El rango de dosis es de 150 a 600 mg (7,5 ml a 30 ml) 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 (7,5 ml) al día. En función de la respuesta y tolerabilidad individual de cada paciente, la dosis se puede incrementar a 300 mg (15 ml) al día después de una semana. Tras una semana adicional, la dosis se puede incrementar a 450 mg (22,5 ml) al día. La dosis máxima que se puede alcanzar, después de una semana adicional, es de 600 mg (30 ml) al día.

Fibromialgia

La dosis recomendada de Lyrica para el tratamiento de la fibromialgia es de 300 a 450 mg/día (15 ml - 22,5 ml). El tratamiento deberá comenzar con una dosis de 75 mg (3,75 ml) dos veces por día (150 mg/día: 7,5 ml) y se puede incrementar a 150 mg (7,5 ml) dos veces por día (300 mg/día: 15 ml) en el intervalo de una semana en base a la eficacia y tolerabilidad. Los pacientes que no experimenten beneficio suficiente con 300 mg/día, se les puede incrementar la dosis a 225 mg dos veces por día (450 mg/día: 22,5 ml). Aunque Lyrica se estudió 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 (22,5 ml), 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

Pacientes con 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:

$$\text{Ccr (ml/min)} = \frac{[140 - \text{edad (años)}] \times \text{peso (kg)}}{72 \times \text{creatinina sérica (mg/dl)}} \quad (\times 0,85 \text{ si se trata de pacientes mujeres})$$

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 [†]		Posología
	Dosis inicial (mg/día)	Dosis máxima (mg/día)	
≥ 60	150 (7,5 ml)	600 (30 ml)	DVD o TVD
≥ 30 - < 60	75 (3,75 ml)	300 (15 ml)	DVD o TVD
≥ 15 - < 30	25 - 50 (1,25- 2,5 ml)	150 (7,5 ml)	UVD o DVD
< 15	25 (1,25 ml)	75 (3,75 ml)	UVD
Dosis complementarias tras la hemodiálisis (mg)			
	25 (1,25 ml)	100 (5 ml)	Dosis única [‡]

MARIA CECILIA LEZCANO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL
PFIZER SRL



TVD = Tres veces al día

DVD = Dos veces al día

UVD = Una vez al día

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

‡ La dosis complementaria es una única dosis adicional.

Uso en pacientes con 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). No hay datos disponibles.

Uso en ancianos (mayores de 65 años de edad)

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

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 CARÁCTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS, Propiedades Farmacodinámicas).

Durante el período 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

MARIA CECILIA LEZCANO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODEADA LEGAL
PEZZER SRL



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

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. 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.

Con respecto a la interrupción del tratamiento de pregabalina a largo plazo no hay datos sobre la incidencia y gravedad de los síntomas de retirada en relación a la duración del tratamiento y a la dosis de pregabalina.

Insuficiencia cardíaca congestiva

En algunos pacientes tratados con pregabalina se han recibido reportes posterior 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 randomizados a alguna de las drogas antiepilépticas tuvieron casi el doble del riesgo de tener ideación o comportamiento suicida comparados con los pacientes randomizados 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).

Potencial de abuso

MARIA CECILIA LEZCANO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL
PFIZER SRL



Se han notificado casos de abuso. Se debe tener precaución en pacientes con antecedentes de abuso de drogas, y los pacientes han de ser monitoreados para detectar síntomas de abuso con pregabalina.

Encefalopatía

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

Excipientes que pueden causar reacciones alérgicas

Lyrica solución oral contiene parahidroxibenzoato de metilo y parahidroxibenzoato de propilo por lo que pueden producir reacciones alérgicas (posiblemente retardadas).

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 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, oxicodona 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.

Etanol, lorazepam, oxicodona

La pregabalina puede potenciar los efectos del etanol y lorazepam. En estudios clínicos controlados, las dosis múltiples orales de pregabalina administrada junto con oxicodona, 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 oxicodona.

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 ≥ 5 veces la exposición media en humanos a la dosis clínica máxima recomendada.

La pregabalina no fue teratógena 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*.

MARIA CECILIA LEZCANO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL
PFIZER SRL

24



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.

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

Se desconoce si pregabalina se excreta en la leche materna humana; sin embargo, está presente en la leche de las ratas. Por lo tanto, no se recomienda la lactancia materna durante el tratamiento con pregabalina.

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 reducida 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

MARIA CECILIA LEZCANO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL
PFIZER SRL

||
||
||



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 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 $< 1/1000$), 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).

Las reacciones adversas adicionales notificadas durante la experiencia post-comercialización se incluyen en la siguiente tabla como "Frecuencia no conocida" y en cursiva.

Clase de sistema orgánico	Reacciones adversas
Infecciones e infestaciones	
Poco frecuentes	Nasofaringitis
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Raras	Neutropenia
Trastornos del sistema inmunológico	
Frecuencia no conocida	<i>Hipersensibilidad, angioedema, reacción alérgica</i>
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Frecuentes	Aumento del apetito
Poco frecuentes	Anorexia, hipoglucemia
Trastornos psiquiátricos	
Frecuentes	Euforia, confusión, disminución de la libido, irritabilidad, desorientación, insomnio
Poco frecuentes	Despersonalización, anorgasmia, inquietud, depresión, agitación, cambios del humor, estado de ánimo depresivo, dificultad de expresión, alucinaciones, sueños extraños, aumento de la libido, ataques de pánico, apatía, crisis de angustia
Raras	Desinhibición, estado de ánimo elevado
Frecuencia no conocida	<i>Agresión</i>
Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuentes	Mareos, somnolencia
Frecuentes	Ataxia, alteraciones en la atención, coordinación anormal, deterioro de la memoria, temblor, disartria, parestesias, trastorno del equilibrio, letargia, sedación, cefalea
Poco frecuentes	Trastorno cognitivo, hipoestesia, nistagmo, trastornos del habla, mioclonía, hiporreflexia, discinesia, hiperactividad psicomotora, mareo postural, hiperestesia, ageusia, sensación de ardor, temblor intencional, estupor, síncope, amnesia, sensación de ardor
Raras	Hipocinesia, parosmia, disgrafía
Frecuencia no conocida	<i>Pérdida de conciencia, daño mental progresivo, convulsiones, dolor de cabeza, malestar general</i>
Trastornos oculares	



Frecuentes	Visión borrosa, diplopía
Poco frecuentes	Trastornos visuales, sequedad ocular, edema ocular, defecto del campo visual, disminución de la agudeza visual, dolor ocular, astenopía, epifora
Raras	Fotopsia, irritación ocular, midriasis, oscilopsia, percepción profunda visual alterada, pérdida de la visión periférica, estrabismo, brillo visual
Frecuencia no conocida	<i>Pérdida de la visión, queratitis</i>
Trastornos del oído y del laberinto	
Frecuentes	Vértigo
Pocos frecuentes	Hiperacusia
Trastornos cardíacos	
Poco frecuentes	Taquicardia, bloqueo auriculoventricular de primer grado
Raras	Taquicardia sinusal, arritmia sinusal, bradicardia sinusal
Frecuencia no conocida	<i>Insuficiencia cardíaca congestiva, prolongación del intervalo QT</i>
Trastornos vasculares	
Poco frecuentes	Rubor, sofocos, hipotensión, hipertensión
Raras	Frío periférico
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Poco frecuentes	Disnea, sequedad nasal
Raras	Tos, congestión nasal, epistaxis, rinitis, ronquidos, sensación de opresión en la garganta
Frecuencia no conocida	<i>Edema pulmonar</i>
Trastornos gastrointestinales	
Frecuentes	Sequedad de boca, constipación, vómitos, flatulencia
Poco frecuentes	Distensión abdominal, hipersecreción salival, enfermedad de reflujo gastroesofágico, hipoestesia oral
Raras	Ascitis, disfagia, pancreatitis
Frecuencia no conocida	<i>Lengua hinchada, diarrea, náuseas</i>
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Poco frecuentes	Hiperhidrosis, erupción papular
Raras	Sudor frío, urticaria
Frecuencia no conocida	<i>Síndrome de Stevens Johnson, prurito</i>
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Poco frecuentes	Espasmos musculares, edema articular, calambres musculares, mialgia, artralgia, lumbalgia, dolor en las extremidades, rigidez muscular
Raras	Espasmo cervical, nucalgia, rabdomiolisis
Trastornos renales y urinarios	
Poco frecuentes	Disuria, incontinencia urinaria
Raras	Oliguria, insuficiencia renal
Frecuencia no conocida	<i>Retención urinaria</i>
Trastornos del aparato reproductor y de las mamas	
Frecuentes	Disfunción eréctil
Poco frecuentes	Retraso en la eyacuación, disfunción sexual
Raras	Amenorrea, dolor de mamas, secreción mamaria,



	dismenorrea, hipertrofia mamaria
Frecuencia no conocida	<i>Ginecomastia</i>
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Frecuentes	Fatiga, edema periférico, sensación de embriaguez, edema, marcha anormal
Poco frecuentes	Astenia, caídas, sed, opresión en el pecho, dolor, sensación de anormalidad, escalofríos
Raras	Edema generalizado, pirexia
Frecuencia no conocida	<i>Edema facial</i>
Exploraciones complementarias	
Frecuentes	Aumento de peso
Poco frecuentes	Aumento de la alanina aminotransferasa, aumento de la creatinfosfoquinasa plasmática, aumento de la aspartato aminotransferasa, disminución del número de plaquetas
Raras	Aumento de la glucemia, aumento de la creatinina plasmática, reducción de la potasemia, reducción de peso, reducción del número de leucocitos

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. Se debe informar al paciente sobre esto al inicio del tratamiento.

Con respecto a la interrupción del tratamiento de pregabalina a largo plazo no hay datos sobre la incidencia y gravedad de los síntomas de retirada en relación a la duración del tratamiento y a la dosis de pregabalina.

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.

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.

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).

MARIA CECILIA LEZCANO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL
PFIZER SRL

0063

ORIGINAL

Proyecto de Prospecto
LYRICA, Solución oral 20 mg/ml

Página 13 de 13



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 30°C.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

No utilizar después de la fecha de vencimiento.

Este medicamento debe ser usado bajo prescripción médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica.

PRESENTACIONES

Lyrice solución oral 20 mg/ml, se presenta en envases que contienen 105 ml, 115 ml, 120 ml, 150 ml, 200 ml, 250 ml, 473 ml, 500 ml.

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

Elaborado por Pharmacia & Upjohn Company, Kalamazoo, Estados Unidos.

Importado por Pfizer SRL, Virrey Loreto 2477, Buenos Aires, Argentina

Directora Técnica: Farmacéutica Sandra Beatriz Maza

Fecha de la última revisión:

LPD: 17/Abr/2013

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



MARIA CECILIA LEZCANO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL
PFIZER SRL