



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

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

DISPOSICIÓN N° **6 2 5 3**

BUENOS AIRES, **15 OCT 2010**

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-013386-10-8 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: CÁPSULAS 25mg – 50mg – 75mg – 100mg – 150mg – 200mg y 300mg; 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.

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 a fojas 162 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

57



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

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

DISPOSICIÓN N° **6 2 5 3**

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada LYRICA / PREGABALINA, Forma farmacéutica y concentración: CÁPSULAS 25mg – 50mg – 75mg – 100mg – 150mg – 200mg – 300mg, aprobada por Certificado N° 52.012 y Disposición N° 948/05, propiedad de la firma PFIZER S.R.L., cuyos textos constan de fojas 47 a 58, 59 a 70 y 71 a 82.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 948/05 los prospectos autorizados por las fojas 47 a 58 de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 52.012 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; gírese a la Coordinación de Informática a los efectos de su inclusión en el legajo electrónico, por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, gírese al Departamento

07



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

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

DISPOSICIÓN Nº **6 2 5 3**

de Registro para que efectúe la agregación del Anexo de modificaciones al certificado original y entrega de la copia autenticada de la presente Disposición. Cumplido, archívese PERMANENTE.

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-013386-10-8

DISPOSICION Nº **6 2 5 3**

js

Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



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

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° **6253** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 52.012 y de acuerdo a lo solicitado por la firma PFIZER S.R.L., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: LYRICA / PREGABALINA, Forma farmacéutica y concentración: CÁPSULAS 25mg – 50mg – 75mg – 100mg – 150mg – 200mg – 300mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 948/05.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-018546-04-7.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 6306/09.-	Prospectos de fs. 47 a 58, 59 a 70 y 71 a 82, corresponde desglosar de fs. 47 a 58.-

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma

PFIZER S.R.L., Titular del Certificado de Autorización N° 52.012 en la Ciudad de Buenos

Aires, a los días **15 OCT 2010**, del mes de de 2010

Expediente N° 1-0047-0000-013386-10-8

DISPOSICIÓN N° **6253**

js

Dr. OTTO A. ORSINGER
 SUB-INTERVENTOR
 A.N.M.A.T.



PROYECTO DE PROSPECTO

**LYRICA
PREGABALINA
Cápsulas**

Venta bajo receta archivada

Industria Alemana

COMPOSICIÓN

Cada cápsula contiene:	25 mg	50 mg	75 mg	100 mg
Pregabalina	25 mg	50 mg	75 mg	100 mg
Lactosa monohidrato	35 mg	70 mg	8,25 mg	11 mg
Almidón de maíz	20 mg	40 mg	8,375 mg	11,17 mg
Talco	20 mg	40 mg	8,375 mg	11,17 mg

Cada cápsula contiene:	150 mg	200 mg	300 mg
Pregabalina	150 mg	200 mg	300 mg
Lactosa monohidrato	16,5 mg	22 mg	33 mg
Almidón de maíz	16,75 mg	22,34 mg	33,5 mg
Talco	16,75 mg	22,34 mg	33,5 mg

ACCION TERAPÉUTICA

Antiepiléptico, código ATC: N03AX16.

INDICACIONES

Dolor neuropático

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

Epilepsia

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

Trastorno de ansiedad generalizada

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

Fibromialgia

Lyrice 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.

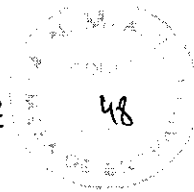
Experiencia clínica

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

Dra. SANDRA BEATRIZ MAZA
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL
PFIZER S.R.L.



(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 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.

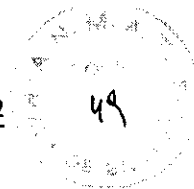
En estudios clínicos controlados, una mayor proporción de pacientes tratados con pregabalina, en comparación con aquellos tratados con placebo, notificó visión borrosa, evento que en la mayoría de los casos se resolvió al continuar con el tratamiento. Se realizaron pruebas oftalmológicas (incluyendo 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

Dra. SANDRA BEATRIZ MAZA
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL
PFIZER S.R.L.



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.

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.

Metabolismo: 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.

Dra. SANDRA BEATRIZ MAZA
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL
PFIZER S.R.L.



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*).

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 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 al día, dividiendo su administración en dos o tres tomas. Lyrica se puede administrar con o sin alimentos.


Dolor neuropático

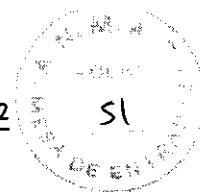
El tratamiento con pregabalina se puede comenzar con una dosis de 150 mg al día, que se puede administrar dividida en dos o tres tomas. En función de la respuesta y tolerabilidad individual de cada paciente, la dosificación se puede incrementar hasta 300 mg al día después de un intervalo de 3 a 7 días,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


Dra. SANDRA BEATRIZ MAZA
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL
PFIZER S.R.L.



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 300 mg/día, se les puede incrementar la dosis a 225 mg dos veces por día (450 mg/día). 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, 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 Reacciones Adversas).

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:

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


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).

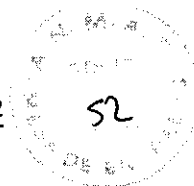
Tabla 1. Ajuste de dosis de pregabalina de acuerdo a la función renal.

Clearance de Creatinina (Ccr) (ml/min)	Dosis Diaria Total de Pregabalina [†]		Posología
	Dosis inicial (mg/día)	Dosis máxima (mg/día)	
≥ 60	150	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 [‡]

TVD = Tres veces al día

DVD = Dos veces al día


Dra. SANDRA BEATRIZ MAZA
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL
PFIZER S.R.L.



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).

Uso en niños y adolescentes

Lyrice no está recomendado para uso en niños menores de 12 años y adolescentes (de 12 a 17 años de edad) debido a la escasez de datos sobre seguridad y eficacia (ver Carcinogénesis, mutagénesis y deterioro de la fertilidad).

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

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.

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.

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.

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 consciencia, 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.

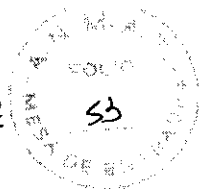
En estudios clínicos controlados, una mayor proporción de pacientes tratados con pregabalina, en comparación con aquellos tratados con placebo, notificó visión borrosa, evento que en la mayoría de los casos se resolvió al continuar con el tratamiento. En los estudios clínicos en los que se llevaron a 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.

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

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.

Dra. SANDRA BEATRIZ MAZA
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL
PFIZER S.R.L.



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, sudoración 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.

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

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.

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.

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.

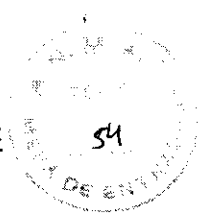
Los pacientes, sus cuidadores y las familias deben ser informados del potencial aumento de riesgo de tener ideas y comportamientos suicidas y se debe aconsejar sobre la necesidad de estar alerta ante la aparición o el empeoramiento de los síntomas de depresión, cualquier cambio inusual en humor o comportamiento,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

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).

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.

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

Dra. SANDRA BEATRIZ MAZA
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL
PFIZER S.R.L.



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.

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.

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.

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.

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.

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.

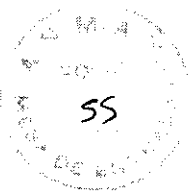
Se observó una respuesta reducida al sobresalto acústico en ratas jóvenes 1-2 semanas después de una exposición >2 veces a la terapéutica humana. Este efecto no se volvió a observar nueve semanas después de la exposición.

Embarazo y lactancia

No existen datos suficientes sobre la utilización de pregabalina en mujeres embarazadas.

Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva. Se desconoce el posible riesgo en seres humanos. Por tanto, Lyrica no debe utilizarse durante el embarazo a menos que el beneficio para la madre

Dra. SANDRA BEATRIZ MAZA
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL
PFIZER S.R.L.



supere el riesgo potencial para el feto. Las mujeres en edad fértil deben utilizar un método anticonceptivo eficaz.

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.

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 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 $\leq 1/1000$), 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.

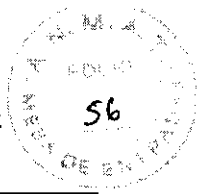
Las reacciones adversas enumeradas también pueden estar relacionadas con la enfermedad subyacente y/o con la medicación que se administra concomitantemente.

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).

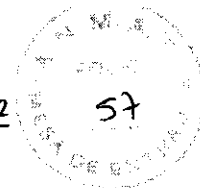
Las reacciones adversas adicionales notificadas durante la experiencia post-comercialización se incluyen en la siguiente tabla como "Frecuencia no conocida" y en cursiva.

Sistema	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

Dra. SANDRA BEATRIZ MAZA
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL
PFIZER S.R.L.



Raras	Desinhibición, estado de ánimo elevado
Frecuencia no conocida	Agresión
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
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
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, nasofaringitis
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	Sudoración, erupción papular



Raras	Sudor frío, urticaria
Frecuencia no conocida	Síndrome de Stevens Johnson, prurito
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	Retención urinaria
Trastornos del aparato reproductor y de las mamas	
Frecuentes	Disfunción eréctil
Poco frecuentes	Retraso en la eyaculación, disfunción sexual
Raras	Amenorrea, dolor de mamas, secreción mamaria, dismenorrea, hipertrofia mamaria
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	Edema facial
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, sudoración 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.

Dra. SANDRA BEATRIZ MAZA
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL
PFIZER S.R.L.



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 sobredosis de hasta 15 g, no se comunicaron reacciones adversas no esperadas.

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

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 30°C.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

No utilizar después de la fecha de vencimiento.

PRESENTACIONES

Lyrica se presenta en envases que contienen 10, 14, 21, 28, 56, 84 y 100 cápsulas, el último para Uso Exclusivo Hospitalario.

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

Elaborado por Pfizer GmbH, Freiburg, Alemania.

Importado por Pfizer SRL, Virrey Loreto 2477, C1426DXS, Buenos Aires, Argentina.

Directora Técnica: Farmacéutica Sandra Beatriz Maza

Fecha de la última revisión: -----

LPD: 18/Junio/2010

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

Dra. SANDRA BEATRIZ MAZA
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL
PFIZER S.R.L.