

## **1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO**

LYRICA 25 mg cápsulas duras  
LYRICA 75 mg cápsulas duras  
LYRICA 150 mg cápsulas duras  
LYRICA 300 mg cápsulas duras

## **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

Cada cápsula dura contiene 25 mg, 75 mg, 150 mg ó 300 mg de pregabalina. Las cápsulas de Lyrica también contienen lactosa monohidrato. Para la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

## **3. FORMA FARMACÉUTICA**

Cápsula dura.

Cápsula de 25 mg: de color blanco, marcada con “Pfizer” en tinta negra en la tapa y “PGN 25” en el cuerpo.

Cápsula de 75 mg: de color blanco y naranja, marcada con “Pfizer” en tinta negra en la tapa y “PGN 75” en el cuerpo.

Cápsula de 150 mg: de color blanco, marcada con “Pfizer” en tinta negra en la tapa y “PGN 150” en el cuerpo.

Cápsula de 300 mg: cápsula dura de color blanco y naranja, marcada con “Pfizer” en tinta negra en la tapa y “PGN 300” en el cuerpo.

## **4. DATOS CLÍNICOS**

### **4.1 Indicaciones terapéuticas**

#### Dolor neuropático

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

#### Epilepsia

Lyrica está indicado en adultos en el tratamiento combinado 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.

### **4.2 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 tomar con o sin alimentos.

#### Dolor neuropático

El tratamiento con pregabalina se puede comenzar con una dosis de 150 mg al día. 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. En función de la respuesta y tolerabilidad individual de cada paciente, la dosis se puede incrementar a 300 mg al día después de una semana. La dosis máxima que se puede alcanzar, después de una semana adicional, es de 600 mg al día.

### Trastorno de ansiedad generalizada

El rango de dosis es de 150 a 600 mg al día, dividiendo su administración en dos o tres tomas. Se debe reevaluar de forma periódica la necesidad del tratamiento.

El tratamiento con pregabalina se puede iniciar con una dosis de 150 mg al día. En función de la respuesta y tolerabilidad individual de cada paciente, la dosis se puede incrementar a 300 mg al día después de una semana. Tras una semana adicional, la dosis se puede incrementar a 450 mg al día. La dosis máxima que se puede alcanzar, después de una semana adicional, es de 600 mg al día.

### 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 periodo mínimo de 1 semana independientemente de la indicación (ver sección 4.8).

### *Pacientes con alteración renal*

La pregabalina se elimina del sistema circulatorio principalmente por excreción renal como fármaco inalterado. Dado que el aclaramiento plasmático de pregabalina es directamente proporcional al aclaramiento de creatinina (ver sección 5.2), la reducción de la dosis en pacientes con la función renal alterada se deberá realizar de forma individualizada de acuerdo al aclaramiento de creatinina ( $A_{cr}$ ), tal y como se indica en la Tabla 1, que se ha determinado usando la fórmula siguiente:

$$A_{cr}(\text{ml/min}) = \left[ \frac{1,23 \times [140 - \text{edad}(\text{años})] \times \text{peso}(\text{Kg})}{\text{creatinina sérica} (\mu\text{mol/l})} \right] (\times 0,85 \text{ si se trata de una mujer})$$

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 (véase Tabla 1).

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

Aclaramiento de Creatinina ( $A_{cr}$ ) (ml/min)	Dosis Diaria Total de Pregabalina*		Posología
	Dosis inicial (mg/día)	Dosis máxima (mg/día)	
$\geq 60$	150	600	DVD o TVD
$\geq 30 - < 60$	75	300	DVD o TVD
$\geq 15 - < 30$	25 – 50	150	UVD o DVD
$< 15$	25	75	UVD

Dosis complementarias tras la hemodiálisis (mg)			
	25	100	Dosis única <sup>+</sup>

TVD = Tres veces al día

DVD = Dos veces al día

UVD = Una vez al día

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

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

#### *Uso en pacientes con alteración hepática*

No se requiere ajuste de la dosis en pacientes con la función hepática alterada (ver sección 5.2).

#### *Uso en niños y adolescentes*

Lyrica no está recomendado para uso en niños menores de 12 años y adolescentes (de 12 a 17 años de edad) debido a insuficientes datos sobre seguridad y eficacia (ver sección 5.3).

#### *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 (véase Pacientes con alteración renal).

### **4.3 Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

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.

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. Por tanto, se debe aconsejar a los pacientes que tengan precaución hasta que se familiaricen con los efectos potenciales del fármaco.

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

En algunos pacientes se han observado síntomas de retirada tras la interrupción del tratamiento con pregabalina tanto a corto como a largo plazo. Se han mencionado los siguientes acontecimientos: insomnio, dolor de cabeza, náuseas, diarrea, síndrome gripal, 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.

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, de insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o problemas de absorción de glucosa o galactosa, no deben tomar este medicamento.

En el tratamiento del dolor neuropático central debido a lesión de la médula espinal se incrementó la incidencia de efectos adversos en general, efectos 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.

#### **4.5 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, oxicodona o etanol. El análisis farmacocinético de la población indicó que los antidiabéticos orales, diuréticos, insulina, fenobarbital, tiagabina y topiramato, no presentaban un efecto clínicamente importante sobre el aclaramiento 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.

Dosis múltiples orales de pregabalina administrada junto con oxicodona, lorazepam o etanol no produjeron efectos clínicamente importantes sobre la respiración. Pregabalina parece tener un efecto aditivo en la alteración de la función cognitiva y motora causada por oxicodona. Pregabalina puede potenciar los efectos del etanol y lorazepam.

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

#### **4.6 Embarazo y lactancia**

No existen datos suficientes sobre la utilización de pregabalina en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva (véase 5.3). Se desconoce el riesgo en seres humanos.

Lyrica no debería utilizarse durante el embarazo excepto si fuese claramente necesario (si el beneficio para la madre es claramente superior al 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.

#### **4.7 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 para utilizar máquinas. Se aconseja a los pacientes que no conduzcan, manejen maquinaria pesada o realicen otras actividades potencialmente peligrosas hasta que se sepa si este medicamento afecta su capacidad para realizar estas actividades.

#### **4.8 Reacciones adversas**

El programa clínico de pregabalina incluyó a más de 9.000 pacientes que fueron expuestos a pregabalina, de los que más de 5.000 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 de leve a moderada. En todos los estudios controlados, la tasa de abandono a causa de reacciones adversas fue del 13% para pacientes que estaban recibiendo pregabalina y del 7% 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 ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  y  $< 1/100$ ) y raras ( $< 1/1.000$ )]. Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada frecuencia.

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

En el tratamiento del dolor neuropático central debido a lesión de la médula espinal se incrementó la incidencia de efectos adversos en general, efectos adversos a nivel del SNC y especialmente somnolencia (Ver sección 4.4).

Sistema	Reacciones adversas del fármaco
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>	
Raras	Neutropenia
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	
Frecuentes	Aumento del apetito
Poco frecuentes	Anorexia
Raras	Hipoglucemia
<b>Trastornos psiquiátricos</b>	
Frecuentes	Euforia, confusión, irritabilidad, disminución de la libido
Poco frecuentes	Alucinaciones, ataques de pánico, inquietud, agitación, depresión, estado de ánimo depresivo, balanceos, despersonalización, exacerbación del insomnio, dificultad para encontrar palabras, sueños extraños, aumento de la libido, anorgasmia, apatía
Raras	Hipersensibilidad, desinhibición, estado de ánimo elevado, dolor de cabeza
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	
Muy frecuentes	Mareos, somnolencia
Frecuentes	Ataxia, coordinación anormal, temblor, disartria, deterioro de la memoria, alteraciones en la concentración, parestias
Poco frecuentes	Síncope, estupor, mioclonías, hiperactividad psicomotora, defecto del campo visual, ageusia, discinesia, mareo postural, temblor intencional, nistagmo, trastornos cognitivos, trastornos del habla, hiporreflexia, hipoestesia, amnesia, hiperestesia, sensación de ardor
Raras	Hipocinesia, parosmia, disgrafía
<b>Trastornos oculares</b>	
Frecuentes	Visión borrosa, diplopía
Poco frecuentes	Trastornos visuales, hinchazón de ojos, disminución de la agudeza visual, dolor de ojos, astenopía, sequedad de ojos, lagrimeo
Raras	Pérdida de la visión periférica, oscilopsia, percepción de la profundidad visual alterada, fotopsias, irritación de los ojos, midriasis, estrabismo, brillo visual
<b>Trastornos del oído y del laberinto</b>	
Frecuentes	Vértigo

Raras	Hiperacusia
<b>Trastornos cardíacos</b>	
Poco frecuentes	Taquicardia
Raras	Bloqueo auriculoventricular de primer grado, taquicardia sinusal, bradicardia sinusal arritmia sinusal
<b>Trastornos vasculares</b>	
Poco frecuentes	Rubor, sofocos
Raras	Hipotensión, hipertensión frío periférico
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	
Poco frecuentes	Disnea, sequedad nasal
Raras	Epistaxis, opresión en la garganta, nasofaringitis, tos, congestión nasal, rinitis, ronquidos
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
Frecuentes	Vómitos, sequedad de boca, estreñimiento, flatulencia
Poco frecuentes	Distensión abdominal, enfermedad por reflujo gastroesofágico, sialorrea, hipoestesia oral
Raras	Ascitis, pancreatitis, disfagia, náuseas
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	
Poco frecuentes	Erupción papular, sudoración
Raras	Urticaria, sudor frío
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>	
Poco frecuentes	Espasmo muscular, hinchazón de las articulaciones, calambres musculares, mialgia, artralgia, dolor de espalda, dolor en las extremidades, rigidez muscular
Raras	Rabdomiolisis, espasmo cervical, dolor de cuello
<b>Trastornos renales y urinarios</b>	
Poco frecuentes	Incontinencia urinaria, disuria
Raras	Insuficiencia renal, oliguria
<b>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</b>	
Frecuentes	Disfunción eréctil
Poco frecuentes	Retraso en la eyaculación, disfunción sexual
Raras	Amenorrea, secreción mamaria, mastalgia, dismenorrea, hipertrofia mamaria
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	
Frecuentes	Marcha anormal, sensación de embriaguez, fatiga, edema periférico, edema
Poco frecuentes	Caídas, opresión en el pecho, astenia, sed
Raras	Anasarca, edema facial, hinchazón de la lengua, pirexia, escalofríos, dolor exacerbado
<b>Exploraciones complementarias</b>	
Frecuentes	Aumento de peso
Poco frecuentes	Aumento de la creatinina fosfoquinasa plasmática, aumento de la alanina aminotransferasa, aumento de la aspartato aminotransferasa, disminución del número de plaquetas
Raras	Aumento de la glucemia, reducción de la potasemia, reducción del número de leucocitos, aumento de la creatinina plasmática, reducción del peso

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 acontecimientos: insomnio, dolor de cabeza, náuseas, diarrea, síndrome gripal, 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.

#### **4.9 Sobredosis**

En sobredosis de hasta 15 g, no se comunicaron reacciones adversas no esperadas. El tratamiento de la sobredosis de pregabalina debe incluir medidas generales de soporte y puede incluir hemodiálisis si fuese necesario (ver sección 4.2 Tabla 1).

### **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

#### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Antiepilépticos, código ATC: N03AX16

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

##### Mecanismo de acción

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

##### Experiencia clínica

###### Dolor neuropático

Se ha demostrado la eficacia en estudios en neuropatía diabética, neuralgia postherpética 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 ensayos 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 para 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 para dolor neuropático periférico, el 35% de los pacientes tratados con pregabalina y el 18% de los pacientes 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 con placebo. En el caso de los pacientes que experimentaron somnolencia, los porcentajes de respondedores fueron del 48% para pregabalina y 16% para placebo.

En el ensayo clínico controlado para dolor neuropático central, el 22% de los pacientes tratados con pregabalina y el 7% de los pacientes con placebo experimentaron 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 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 estudiado 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.

## 5.2 Propiedades farmacocinéticas

Los parámetros farmacocinéticos de pregabalina en el estado estacionario 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 estacionario se alcanza en las 24 a 48 horas posteriores. 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  $t_{\max}$  de 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 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 racemización del S-enantiómero de pregabalina al R-enantiómero.



### Eliminación:

La pregabalina se elimina del sistema circulatorio principalmente mediante excreción renal como fármaco inalterado. La semivida media de eliminación de pregabalina es de 6,3 horas. El aclaramiento plasmático y el aclaramiento renal de pregabalina son directamente proporcionales al aclaramiento de creatinina (ver sección 5.2 Alteración renal).

Es necesario un ajuste de la dosis en pacientes con la función renal alterada o en hemodiálisis (ver sección 4.2 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 una monitorización rutinaria 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 renal

El aclaramiento de pregabalina es directamente proporcional al aclaramiento 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 sección 4.2 Tabla 1).

#### Alteración hepática

No se han llevado a cabo estudios de farmacocinética específicos en pacientes con la 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 una alteración de la función hepática altere de forma significativa las concentraciones plasmáticas de pregabalina.

#### Ancianos (mayores de 65 años)

El aclaramiento de pregabalina tiende a disminuir al aumentar la edad. Este descenso en el aclaramiento de pregabalina oral está en relación con el descenso del aclaramiento 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 sección 4.2 Tabla 1).

### **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

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

La pregabalina no fue teratogena 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 observaron efectos neuroconductuales/cognitivos en ratas jóvenes 1-2 semanas tras una exposición >2 veces la exposición terapéutica en el hombre (respuesta al sobresalto acústico) o >5 veces la exposición terapéutica en el hombre (aprendizaje/memoria).

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

Contenido de la cápsula:

Lactosa monohidrato

Almidón de maíz

Talco

Cubierta de la cápsula:

Gelatina

Dióxido de titanio (E171)

Laurilsulfato de sodio

Sílice coloidal anhidra

Agua purificada

Específico de las cubiertas de 75 mg y 300 mg:

Óxido de hierro rojo (E172)

Tinta de impresión:

Laca Shellac

Óxido de hierro negro (E172)

Propilenglicol

Hidróxido de potasio

## **6.2 Incompatibilidades**

No aplicable.

## **6.3 Periodo de validez**

3 años.

## **6.4 Precauciones especiales de conservación**

No requiere condiciones especiales de conservación.

## **6.5 Naturaleza y contenido del recipiente**

Blísters de PVC/Aluminio conteniendo 14, 21, 56, 84 ó 112 (2 x 56) cápsulas duras.  
100 x 1 cápsulas duras en blísters precortados unidos de PVC/Aluminio.  
Frasco de polietileno de alta densidad conteniendo 200 cápsulas duras.  
Posible comercialización solamente de algunos tamaños de envases.

## **6.6 Precauciones especiales de eliminación**

Ninguna especial.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Pfizer Limited,  
Ramsgate Road,  
Sandwich,  
Kent  
CT13 9NJ  
Reino Unido

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/04/279/003	Lyrica 25 mg x 56 cápsulas duras.
EU/1/04/279/005	Lyrica 25 mg x 100 cápsulas duras (Envase Clínico).
EU/1/04/279/011	Lyrica 75 mg x 14 cápsulas duras.
EU/1/04/279/012	Lyrica 75 mg x 56 cápsulas duras.
EU/1/04/279/013	Lyrica 75 mg x 100 cápsulas duras (Envase Clínico).
EU/1/04/279/018	Lyrica 150 mg x 56 cápsulas duras.
EU/1/04/279/019	Lyrica 150 mg x 100 cápsulas duras (Envase Clínico).
EU/1/04/279/024	Lyrica 300 mg x 56 cápsulas duras.
EU/1/04/279/025	Lyrica 300 mg x 100 cápsulas duras (Envase Clínico).

## **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Decisión de la Comisión de 6 de Julio de 2004.

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

Texto revisado en Septiembre de 2006.