

### ESPECIALIDADES FARMACÉUTICAS:

#### Lyrice® cápsulas

25 mg/56 c (23,14); 25 mg/100 c (29,56);  
75 mg/14 c (14,52); 75 mg/56 c (58,20); 75 mg/100 c (74,37);  
150 mg/56 c (96,83); 150 mg/100 c (123,74)  
300 mg/56 c (140,44); 300 mg/100 c (179,82)

### GRUPO TERAPÉUTICO:

Otros antiepilépticos

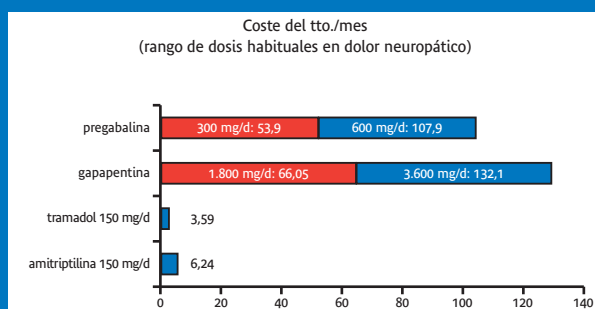
### CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y CONSERVACIÓN:

Receta médica. Caducidad inferior a 5 años.

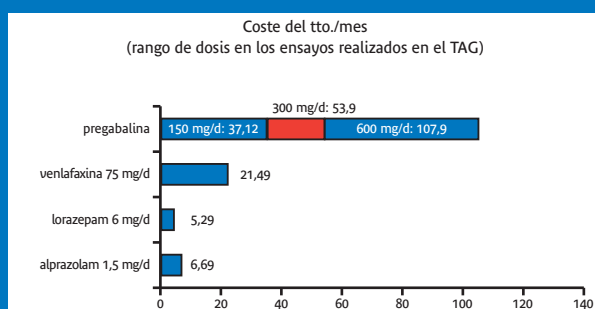
### FECHA DE LA REVISIÓN:

Diciembre 2006.

### COSTES COMPARATIVOS:



\* Coste (€) de 30 días de tratamiento. C. Gal de Colegios Of de Farmacéuticos (<http://pfarmals.portalharma.com/login.asp>).



La **pregabalina (PGB)** es un análogo estructural del GABA (ácido gamma-aminobutírico), principal neurotransmisor inhibitor del SNC. Su estructura y actividad farmacológica es similar a la gabapentina (*Neurontin®*, *Gabapentina EFG*)<sup>(1)</sup>.

Inicialmente fue autorizada para la epilepsia, en donde se ha mostrado eficaz en la reducción de las crisis parciales cuando se asocia a otros fármacos, así como en el dolor neuropático. Recientemente se han ampliado las indicaciones a la ansiedad generalizada, situación clínica para la que actualmente existen diferentes tratamientos. El fármaco se evalúa dentro del contexto de aquellas indicaciones de manejo más directo por el médico de Atención Primaria.

### LUGAR EN LA TERAPÉUTICA<sup>(16)</sup>:

En dolor neuropático, la información es insuficiente ?

En la ansiedad generalizada, no aporta ventajas

- El efecto analgésico de la pregabalina está demostrado frente a placebo en el dolor neuropático periférico, pero no hay ensayos clínicos comparativos con los fármacos actualmente utilizados, como los analgésicos, la amitriptilina o la gabapentina. Solo hay constancia de un estudio no publicado frente a amitriptilina y placebo, en el que no se obtuvo beneficio con pregabalina.
- En el trastorno de ansiedad generalizada, se ha comparado con otros medicamentos, como benzodiazepinas o venlafaxina, pero no ha demostrado ser superior a estos.
- Produce una elevada incidencia de mareos y somnolencia, que son causa principal de abandono del tratamiento y podrían aumentar el riesgo de caídas o accidentes.
- Por el momento, la pregabalina no pasa de ser una alternativa cuando no puedan ser utilizados los fármacos habitualmente recomendados.



Mejora relevante



Utilidad en situaciones concretas



No aporta ventajas



Información insuficiente

### INDICACIONES<sup>(2)</sup>

La PGB está autorizada sólo en adultos, en:

- Dolor neuropático periférico
- Trastorno de ansiedad generalizada (TAG)
- Tratamiento combinado de las crisis epilépticas parciales, con o sin generalización secundaria

### MECANISMO DE ACCIÓN<sup>(1,2)</sup>

Al igual que la gabapentina, la PGB no actúa a nivel de receptores gabérgicos. Se une a la subunidad auxiliar (proteína  $\alpha 2-\delta$ ) de los canales de calcio dependientes de voltaje de las neuronas presinápticas, disminuyendo la entrada de calcio en las terminaciones nerviosas y la liberación de neurotransmisores excitadores (glutamato, noradrenalina, sustancia P). Al actuar sólo en las neuronas hiperexcitadas, la PGB es considerada como un neuromodulador en las áreas cerebrales como el neocórtex, hipocampo y amígdala.

## FARMACOCINÉTICA<sup>(1,2)</sup>

La PGB se absorbe bien por vía oral, independientemente de los alimentos. No se une a proteínas plasmáticas y apenas sufre metabolismo, excretándose prácticamente inalterada por orina, siendo su vida media de eliminación de algo más de 6 h. Es necesario ajustar la dosis en pacientes con función renal disminuida y en hemodiálisis.

## POSOLÓGIA<sup>(1)</sup>

El rango de dosis es de 150 a 600 mg al día en 1-3 tomas. Los ancianos pueden requerir una reducción de la dosis acorde a la disminución de su función renal. En pacientes con Clcr < 60 ml/min, la dosis no podrá sobrepasar los 300 mg/día.

- **Dolor neuropático:** se inicia con 150 mg/d. En función de la respuesta y la tolerancia, se puede aumentar a 300 mg/d a los 3-7 días, hasta un máximo de 600 mg/d tras un intervalo adicional de 7 días.
- **Ansiedad generalizada:** iniciar con 150 mg/d. En función de la respuesta y la tolerancia, se puede ir incrementando la dosis en 150 mg en intervalos de 1 semana, hasta llegar a un máximo de 600 mg diarios.

La retirada del fármaco deberá ser siempre gradual, al menos a lo largo de 1 semana.

## EFICACIA CLÍNICA

1. **Dolor neuropático:** la PGB se ha evaluado frente a placebo tanto en la **neuralgia posherpética**<sup>(3,6)</sup> como en la **neuropatía diabética**<sup>(7-9)</sup>. Son ensayos que incluyen entre 150-400 pacientes y de una duración de 4-12 semanas. Para medir el efecto analgésico, los pacientes utilizaron una escala numérica de puntuación diaria (escala analógica visual u otras). También se midieron otras variables secundarias a través de escalas de puntuación, entre ellas la alteración del sueño. Las dosis de 300 y 600 mg/d son las que se mostraron significativamente eficaces en el control del dolor y en la mejora del sueño, ya desde la primera semana de tratamiento. La utilización de 75 mg/d no fue significativamente mejor que placebo y con 150 mg/d los resultados fueron dispares entre unos ensayos y otros. Con una puntuación inicial media de dolor entre 6-7, el porcentaje de respondedores (disminución de al menos un 50% en la escala) fue del 35% en los tratados con PGB y del 18% con placebo. Entre los que recibieron tratamiento activo, la respuesta fue ligeramente superior en aquellos que experimentaron somnolencia frente a los que no (48% y 33% respectivamente)<sup>(2)</sup>.

No hay publicados ensayos clínicos comparativos con otros fármacos utilizados en esta indicación. El informe de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) únicamente describe un estudio en diabéticos, en el que se compararon 600 mg/d de PGB frente a 75 mg/d de amitriptilina y placebo. Los resultados mostraron beneficios estadísticamente significativos sólo para la amitriptilina en comparación con placebo, tanto en la magnitud de la disminución del dolor como en el porcentaje de respondedores, no existiendo diferencias al comparar PGB y placebo<sup>(10)</sup>.

2. **Ansiedad generalizada:** el efecto ansiolítico de la PGB también ha sido valorado en el TAG<sup>(11-15)</sup>. Además de placebo, se han utilizado algunos fármacos como grupo de comparación, como las benzodiazepinas lorazepam<sup>(12,13)</sup> o alprazolam<sup>(14)</sup>, y otros como la venlafaxina<sup>(15)</sup>. Los estudios incluyen también un número limitado de pacientes, de 4-6

semanas de duración y miden como variable principal la disminución en la puntuación de la escala de ansiedad de Hamilton (HAM-A). Los resultados mostraron que la PGB disminuye significativamente la ansiedad con respecto a placebo, cuando se utiliza a dosis entre 150-600 mg/d, no apreciándose diferencias en el efecto ansiolítico al comparar: PGB 150-600 mg/d con 6 mg diarios de lorazepam; PGB 300-600 mg/d con 1,5 mg diarios de alprazolam; o PGB 200-450 mg/d con 75 mg diarios de venlafaxina. Con una puntuación basal HAM-A  $\geq 20$ , el porcentaje de respondedores (disminución de al menos un 50% en la escala desde el inicio hasta la última visita) fue del 52% en los tratados con PGB, 55-61% con lorazepam, 43% con alprazolam y un 38% con placebo.

## SEGURIDAD<sup>(1)</sup>

### • Efectos adversos

En los estudios controlados, se ha obtenido una tasa de abandonos por efectos adversos del 13% con PGB frente al 7% con placebo. Los más frecuentes son mareos y somnolencia (20-50% a las dosis habituales de 300-600 mg/d). Con menor frecuencia aunque importantes, también produce edema periférico, ataxia, temblor, sequedad de boca, vértigo, visión borrosa, estreñimiento, aumento de apetito y de peso y disfunción eréctil.

### • Precauciones y contraindicaciones

Está contraindicada en el embarazo (salvo que sea estrictamente necesario) y la lactancia. Debido al mareo y sueño que produce, en ancianos puede existir un mayor riesgo de caídas. También hay mayor riesgo de accidentes en personas que conducen maquinaria. Se ha observado la aparición de un síndrome de retirada al interrumpir el tratamiento con PGB (ansiedad, depresión, insomnio, dolor de cabeza, diarrea...), por lo que deberá suprimirse de manera gradual.

### • Interacciones

No parecen existir interacciones farmacocinéticas clínicamente relevantes. Puede tener un efecto aditivo sobre la función cognitiva en pacientes que toman oxidodona, así como potenciar los efectos del lorazepam o el etanol.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Shneker BF, McAuley J. Pregabalin: A New Neuromodulator with Broad Therapeutic Indications. *Ann Pharmacother* 2005;39:2029-37.
2. Lyrica: Product Information. European Public Assessment Report (EPAR). the European Medicines Agency (EMA). Authorised Medicines for Human Use; Laboratoro Pfizer; julio 2004. Disponible en: <http://www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/lyrica/lyrica.htm> [acceso diciembre 2006].
3. Dworkin RH, Corbin AE, Young JP Jr, Sharma U, LaMoreaux L, Bockbrader H et al. Pregabalin for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomized, placebo-controlled trial. *Neurology* 2003;60:1274-83.
4. Sabatowski R, Galvez R, Cherry DA, Jacquot F, Vincent E, Maisonobe P et al. Pregabalin reduces pain and improves sleep and mood disturbances in patients with post-herpetic neuralgia: results of a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Pain* 2004; 109:26-35.
5. Freyhagen R, Strojek K, Criesing T, Whalen E, Balkenohl M. Efficacy of pregabalin in neuropathic pain evaluated in a 12-week, randomized, double-blind, multicentre, placebo-controlled trial of flexible- and fixed-dose regimens. *Pain* 2005;115:254-63.
6. Van Seventer R, Feister HA, Young JP Jr, Stoker M, Versavel M, Rigaudy L. Efficacy and tolerability of twice-daily pregabalin for treating pain and related sleep interference in postherpetic neuralgia: a 13-week, randomized trial. *Curr Med Res Opin* 2006;22:375-84.
7. Lesser H, Sharma U, LaMoreaux L, Poole RM. Pregabalin relieves symptoms of painful diabetic neuropathy: a randomized controlled trial. *Neurology* 2004;63:2104-10.
8. Rosenstock J, Tuchman M, LaMoreaux L, Sharma U. Pregabalin relieves symptoms of painful diabetic neuropathy: a randomized controlled trial. *Neurology* 2004;63:2104-10.
9. Richter RW, Portenoy R, Sharma U, LaMoreaux L, Bockbrader H, Knapp LE. Relief of painful diabetic peripheral neuropathy with pregabalin: a randomized, placebo-controlled trial. *J Pain* 2005;6:253-60.
10. Lyrica: Scientific discussion. European Public Assessment Report (EPAR). The European Medicines Agency (EMA). Authorised Medicines for Human Use; Disponible en: <http://www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/lyrica/lyrica.htm> [acceso diciembre 2006].
11. Pohl RB, Feltner DE, Fieve RR, Pande AC. Efficacy of pregabalin in the treatment of generalized anxiety disorder: double-blind, placebo-controlled comparison of BID versus TID dosing. *J Clin Psychopharmacol* 2005;25:151-8.
12. Pande AC, Crockatt JG, Feltner DE, Janney CA, Smith WT, Weisler R, et al. Pregabalin in generalized anxiety disorder: a placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry* 2003;160:533-40.
13. Feltner DE, Crockatt JG, Dubovsky SJ, Cohn CK, Shrivastava RK, Targum SD, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, fixed-dose, multicenter study of pregabalin in patients with generalized anxiety disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2003;23:240-9.
14. Rickels K, Pollack MH, Feltner DE, Lydiard RB, Zimbroff DL, Bielski RJ, et al. Pregabalin for treatment of generalized anxiety disorder: a 4-week, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial of pregabalin and alprazolam. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62:1022-30.
15. Montgomery SA, Tobias K, Zornberg GL, Kasper S, Pande AC. Efficacy and safety of pregabalin in the treatment of generalized anxiety disorder: a 6-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled comparison of pregabalin and venlafaxine. *J Clin Psychiatry* 2006; 67:771-82.
16. Novedades Terapéuticas en Atención Primaria: de 2004 a primer cuatrimestre de 2006. *Notas Farmacoterapéuticas* 2006;13(5):13-20.

## C. EDITORIAL:

Almodóvar M<sup>a</sup> J, Alonso MA, Álvarez J, Arroyo J, Aylón R, Gangoso A, Martínez H, Mateo C, Morera T, Pérez A, Ruiz J, Sáiz LC, Sevellano M<sup>a</sup> L, Siguín R.

## EDITA:

Servicio Madrileño de Salud. Gerencias de Atención Primaria, Áreas 1, 2, 3, 5 y 7.

ISSN: 1575-5487 – Depósito Legal: M.16.281-1999

## CORRESPONDENCIA:

Servicio de Farmacia de la Gerencia de Atención Primaria del Área 2. C/ O' Donnell 55, 5ª Planta, 28009 Madrid. Tfno.: 91 557 60 32  
[farmac.gapm02@salud.madrid.org](mailto:farmac.gapm02@salud.madrid.org)