

07/2005

Pregabalina (Lyrica®)

Un antiepiléptico estrechamente relacionado con la gabapentina

Clasificación del potencial terapéutico: Tipo C
Nula o muy pequeña mejora terapéutica

Indicaciones terapéuticas

Tratamiento del dolor neuropático periférico en adultos.

Tratamiento combinado de las crisis epilépticas parciales con o sin generalización secundaria.

Mecanismo de acción y farmacocinética^{1,2}

La pregabalina es un análogo del ácido gamma-aminobutírico (GABA). Aunque su mecanismo de acción no está aún claro, disminuye la excitabilidad neuronal central al unirse a la subunidad auxiliar (proteína $\alpha_2\text{-}\delta$) de los canales de calcio dependientes del voltaje en las neuronas del Sistema Nervioso Central.

Se absorbe rápidamente cuando se administra en ayunas, su biodisponibilidad oral es $\geq 90\%$. La administración junto con alimentos no tiene un efecto clínicamente significativo sobre su grado de absorción. No se une a las proteínas y se elimina principalmente mediante excreción renal como fármaco inalterado. Su semivida de eliminación es de 6,3 horas.

Posología y forma de administración¹

El rango de dosis es de 150 a 600 mg/día, dividiendo su administración en dos o tres tomas.

Dolor neuropático. Dosis de inicio 150 mg/día. En función de la respuesta y tolerabilidad individual, la dosis se puede incrementar hasta 300 mg/día después de 3 a 7 días, y si fuese necesario, hasta una dosis máxima de 600 mg/día transcurridos otros 7 días.

Epilepsia. Dosis de inicio 150 mg/día. En función de la respuesta y tolerabilidad individual, la dosis se puede incrementar hasta 300 mg/día después de 7 días, y si fuese necesario, hasta una dosis máxima de 600 mg/día transcurridos otros 7 días.

Si se quiere interrumpir el tratamiento con la pregabalina se deberá hacer de forma gradual durante un periodo mínimo de una semana.

En pacientes con insuficiencia renal deberá reducirse la dosis en función del aclaramiento de creatinina. En pacientes sometidos a hemodiálisis, se debe ajustar la dosis diaria según su función renal. Los ancianos pueden precisar una reducción de la dosis debido a la disminución de la función renal.

Eficacia clínica

Dolor neuropático

Se han realizado 12 ensayos aleatorizados y controlados con placebo en el dolor neuropático² (6 son en neuropatía diabética, 5 en neuralgia postherpética y uno en ambas neuropatías). Dos se interrumpieron prematuramente al haberse detectado la formación de hemangiosarcoma en ratones. Se han publicado 5 de los ensayos. La variable principal de eficacia fue la reducción del dolor según una escala de dolor de 0 a 10 puntos (0 = no dolor y 10 = peor dolor posible). Uno de los criterios de exclusión de pacientes en los ensayos fue la falta de respuesta a la gabapentina a dosis ≥ 1.200 mg/día.

Neuralgia postherpética. Se han publicado dos de los ensayos^{3,4}, que incluían un total de 411 pacientes y con una duración de 8 semanas, las dosis utilizadas de pregabalina fueron 150, 300 ó 600 mg/día divididas en tres tomas. Se observaron diferencias significativas en la disminución del dolor con la pregabalina, la diferencia media con el placebo fue de entre -1,20 a -1,69 puntos^{3,4}. El porcentaje de respondedores (mejoría en la escala del 50%) también fue significativamente mayor con la pregabalina (150 mg, 26%; 300 mg, 28%; 600 mg, 50%) que con el placebo (10-20%)^{3,4}.

Neuropatía diabética. De los ensayos realizados hay publicados tres^{5,6,7}, que incluían un total de 730 pacientes y con una duración de entre 5-8 semanas, las dosis ensayadas de

pregabalina oscilaron entre 75-600 mg/día. Se observaron diferencias significativas en la disminución del dolor con las dosis de 300 y 600 mg/día, la diferencia media con el placebo fue de -1,26 a -1,47 puntos. El porcentaje de respondedores fue también significativamente mayor con esas dosis de pregabalina (300 mg, 40-46%; 600 mg, 39-48%) que con el placebo (15-18%)^{5,6,7}. Hay un ensayo² no publicado en la neuropatía diabética en el que se comparó la pregabalina (600 mg/día), además de con placebo, con la amitriptilina, (75 mg/día). La diferencia media en la escala del dolor entre la amitriptilina y el placebo fue de -0,93 puntos, mientras que la diferencia entre la pregabalina y el placebo fue de -0,64 puntos, no siendo en este último caso las diferencias significativas.

Epilepsia

Se han realizado tres ensayos aleatorizados^{2,8,9,10}, doble ciego y controlados con placebo, en pacientes epilépticos con crisis parciales refractarias, a pesar del tratamiento con 1 a 3 antiepilépticos. El número de pacientes incluidos fue 1.052 y la duración 12 semanas. Los pacientes mantenían el tratamiento antiepiléptico que llevaban (se excluyeron los pacientes en tratamiento con gabapentina o vigabatrina) y se les añadía placebo o pregabalina (50, 150, 300 ó 600 mg/día). La diferencia en el porcentaje de respondedores (disminución \geq 50% en la frecuencia de convulsiones) comparado con placebo fue significativamente mayor con la pregabalina 600 mg/día (34-40%)^{2,8,9,10} y 300 mg/día (26%)^{2,8}, y con la dosis de 150 mg/día las diferencias (8-17%)^{2,8,9} sólo fueron significativas en uno de los ensayos.

Reacciones adversas^{1,2}

Las reacciones adversas más frecuentes fueron mareos (29,1%) y somnolencia (22,6%). Otras reacciones frecuentes (1-10%) fueron: sequedad de boca (9,1%), astenia, visión borrosa, edema periférico, alteraciones de la actividad mental, aumento del peso, estreñimiento, ataxia, falta de coordinación, euforia, confusión, aumento del apetito y diplopia.

Contraindicaciones y precauciones¹

Está contraindicado en caso de hipersensibilidad o intolerancia a la pregabalina o alguno de los excipientes (lactosa, galactosa...)

Los pacientes diabéticos que ganen peso durante el tratamiento con la pregabalina, pueden precisar un ajuste de la medicación hipoglucemiante.

El tratamiento con la pregabalina se ha asociado a mareos y somnolencia, lo cual podría incrementar el riesgo de caídas en ancianos.

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

No se recomienda la lactancia materna durante el tratamiento con la pregabalina.

Conclusión

La pregabalina es un fármaco análogo del GABA muy parecido farmacológicamente a la gabapentina, medicamento comercializado por el mismo laboratorio.

Ha mostrado ser eficaz, en ensayos frente a placebo, en la neuropatía diabética y en la neuralgia postherpética. En estos ensayos se excluyeron aquellos pacientes que no respondían al tratamiento con la gabapentina, y sólo en uno de los ensayos (no publicado) había un comparador activo que

era la amitriptilina y que mostró una eficacia mayor que la pregabalina en la neuropatía diabética.

También ha mostrado su eficacia en pacientes epilépticos con crisis parciales en tratamiento combinado con otros antiepilépticos. En los ensayos se excluían los pacientes en tratamiento con la gabapentina o la vigabatrina, por lo que no se conoce su eficacia frente a estos fármacos.

La pregabalina no aporta nada nuevo al tratamiento del dolor neuropático ni de la epilepsia, no existiendo ensayos comparativos publicados frente a otros fármacos. No se dispone de datos sobre su eficacia y seguridad a largo plazo. Por tanto, no debería ser el tratamiento de primera elección en ninguna de esas patologías.

Bibliografía

1. Ficha técnica de Lyrica®. Laboratorios Pfizer. Julio 2004. 2. EMEA. Lyrica®. Scientific Discussion. Disponible en URL: <http://www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/lyrica/lyrica.htm> (consultado 7-6-2005). 3. Sabatowski R, Gálvez 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 randomised, placebo-controlled clinical trial. *Pain* 2004;109:26-35. 4. 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;60:1274-1283. 5. Lesser H, Sharma U, LaMoreaux L and Poole RM. Pregabalin relieves symptoms of painful diabetic neuropathy. A randomized controlled trial. *Neurology* 2004;63:2104-2110. 6. Rosenstock J, Tuchman M, LaMoreaux L and Sharma U. Pregabalin for the treatment of painful diabetic peripheral neuropathy: a double-blind, placebo-controlled trial. *Pain* 2004;110:628-638. 7. Richter RW, Portenoy R, Sharma U, LaMoreaux L, Bockbrader H and Knapp LE. Relief of painful diabetic peripheral neuropathy with pregabalin: a randomized, placebo-controlled trial. *J Pain* 2005;6:253-260. 8. French JA, Kugler AR, Robbins JL, Knapp LE and Garofalo EA. Dose-response trial of pregabalin adjunctive therapy in patients with partial seizures. *Neurology* 2003;60:1631-1637. 9. Arroyo S, Anhut H, Kugler AR, Lee CM, Knapp LE, Garofalo EA et al. Pregabalin add-on treatment: A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-response study in adults with partial seizures. *Epilepsia* 2004;45:20-27. 10. Beydoun A, Uthman BM, Kugler AR, Greiner MJ, Knapp LE, Garofalo EA. Safety and efficacy of two pregabalin regimens for add-on treatment of partial epilepsy. *Neurology* 2005;64:475-480.

Especialidades comercializadas con pregabalina

NOMBRE REGISTRADO	PRESENTACIÓN	PRECIO
Lyrica®	25 mg 56 cáps	23,86 €
	75 mg 14 cáps	14,98 €
	75 mg 56 cáps	60,03 €
	150 mg 56 cáps	99,90 €
	300 mg 56 cáps	143,88 €

PRINCIPIO ACTIVO	DDD (mg)	COSTE Tº DÍA
Pregabalina Lyrica®	300-600*	2,57-7,14 €
Gabapentina Neurontin®, Gabapentina EFG	1.800	2,19-3,24 €
Amitriptilina Tryptizol®	75	0,11-0,14 €
Lamotrigina Crisomet®, Labileno®, Lamictal®, Lamotrigina Bayvit®	300	2,86-4,23 €
Vigabatrina Sabrillex®	2.000	2,26-2,49 €

(DDD) Dosis Diaria Definida

* La DDD no está definida. La dosis señalada corresponde a la dosis diaria recomendada.



INFORMACIÓN:

Servicio de Prestaciones Farmacéuticas Plaza de la Paz s/n, 4ª planta - 31002 Pamplona T 848429047 F 848429010