



PREGABALINA (LYRICA)
Trastorno de ansiedad generalizada
Informe para la Comisión de Farmacia y Terapéutica
Enero 2008

1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME

Fármaco: Pregabalina (Lyrica®)

Indicación clínica solicitada: Trastornos de ansiedad.

Autor / Revisor: Ana Ortega / Ana Cristina Riestra.

Declaración Conflicto de Intereses de los autores: No conflicto de intereses.

2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN

Facultativo que efectuó la solicitud:

Servicio:

Justificación de la solicitud: Único antiepiléptico indicado en trastornos de ansiedad.

Fecha recepción de la solicitud: 17 de enero de 2008.

Petición a título:

3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO

Nombre genérico: Pregabalina.

Nombre comercial: Lyrica®.

Laboratorio: Pfizer.

Grupo terapéutico. Otros antiepilépticos. **Código ATC:** N03AX

Vía de administración: Oral.

Tipo de dispensación: Receta médica. Aportación reducida.

Vía de registro: Centralizada.

Presentaciones y precio:

Forma farmacéutica y dosis	Número de unidades	Código	Coste envase (€)	Coste por unidad PVP con IVA (€)
Lyrica [®] 25 mg cáps	56	7547396	23,14	0,41
Lyrica [®] 25 mg cáps	100	6170199	29,56	0,30
Lyrica [®] 75 mg cáps	14	7547471	14,52	1,04
Lyrica [®] 75 mg cáps	56	7547549	58,2	1,04
Lyrica [®] 75 mg cáps	100	6379189	74,37	0,74
Lyrica [®] 150 mg cáps	56	7548041	96,83	1,73
Lyrica [®] 150 mg cáps	100	6171424	123,74	1,24
Lyrica [®] 300 mg cáps	56	7548959	140,44	2,51
Lyrica [®] 300 mg cáps	100	6379004	179,82	1,80

4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA.**4.1 Mecanismo de acción.**

La pregabalina es un análogo del ácido gamma-aminobutírico (GABA), con estructura y actividad similar a las de gabapentina. Se une con gran afinidad a la subunidad $\alpha_2\text{-}\delta$ de los canales de calcio voltaje dependientes con la consiguiente reducción de la entrada de calcio en las terminaciones nerviosas. Como

consecuencia disminuye la liberación de neurotransmisores excitadores (glutamato, noradrenalina y sustancia P). Esto justificaría la acción analgésica, anticonvulsivante y ansiolítica del fármaco.

4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación

AEM y PS y EMEA:

- Dolor neuropático: dolor neuropático periférico y central en adultos.
- Epilepsia: en adultos combinado de las crisis parciales con o sin generalización secundaria.
- Ansiedad Generalizada.

FDA:

- Dolor neuropático asociado a la neuropatía diabética periférica.
- Neuralgia postherpética.
- Epilepsia: como coadyuvante en adultos con crisis parciales.

4.3 Posología, forma de preparación y administración.

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 volver a incrementar a 450 mg al día. La dosis máxima que se puede alcanzar, después de otra semana adicional, es de 600 mg al día.

La dosis de 150 mg ha demostrado ser insuficiente para el tratamiento de Trastornos de ansiedad generalizada en un ensayo clínico, sin embargo el rango de dosis de 200-450 mg al día ha mostrado efectos clínicamente significativos¹ (Bech P.) siendo similar en eficacia la administración dos o tres veces al día⁵ (Pohl RB et al.).

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

4.4 Farmacocinética.

Absorción: La biodisponibilidad oral es del 90%. Los alimentos disminuyen la velocidad de absorción pero no tienen efecto en la cantidad total absorbida. **Distribución:** No se une a proteínas plasmáticas. En modelos animales atraviesa la BHE y la placenta. **Eliminación:** el 90% de la dosis se excreta inalterada en orina. El derivado N-metilado, el principal metabolito detectado en orina, representa el 0,9% de la dosis. La semivida biológica de 6,3 horas en pacientes con función renal normal

4.5 Características comparadas con otros medicamentos con la misma indicación disponibles en el Hospital.

Las benzodiazepinas son un tratamiento efectivo en pacientes con trastorno generalizado de ansiedad, sin embargo las reacciones adversas y su capacidad potencial de producir adicción limitan su uso.

Buspirona, venlafaxina y los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) han demostrado ser eficaces pero el periodo de latencia es más largo que con benzodiazepinas o pregabalina² (Mongomery SA et al.)

Nombre	Venlafaxina	Alprazolam	Lorazepam
Presentación	Vandral comprimidos 50 y 75 mg Vandral retard caps. 75 y 150 mg	Trankimazin comprimidos 0,25 mg Trankimazin comprimidos 0,50 mg	Idalprem comp 5mg Orfidal comp 1 mg
Posología	Inicio: 37,5 mg c/12 h, incrementar 75 mg/día c/4-7 días hasta 125 mg c/8 h; Dmáx 375 mg/día.	Adultos 0,25-0,5 mg/8 horas Max.1 mg/6 horas	Adultos: 1-2 mg c/8-12 h, incrementar según respuesta, Dmáx 5 mg c/12 h (10 mg/día)

5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.

5.1 Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada

Se dispone del informe EPAR de la EMEA (2005) En el mismo se describen 6 ensayos pivotaes. 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 (4-6 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 fecha 26 de enero de 2008 se realizó búsqueda bibliográfica en Medline. Se obtienen 4 ensayos clínicos pivotaes publicados.

De los ensayos encontrados, uno compara el fármaco evaluado con placebo y uno con lorazepam (*Feltner DE et al*), otro con alprazolam (*Rickels K et al*) y el último con venlafaxina (*Montgomery SA et al*). Estos son los ensayos clínicos considerados para realizar la evaluación.

Como parámetro de eficacia primaria se ha utilizado la Escala de Hamilton para la Ansiedad (HAM-A), aunque no es el indicador ideal para el trastorno de ansiedad generalizada (GAD), se usa rutinariamente y proporciona una medida de la ansiedad global tanto psíquica como somática. Se trata de un test que valora la gravedad de los síntomas relacionados con la ansiedad en 14 áreas con una puntuación total que va desde 0 a 56.

En todos los ensayos fueron excluidos los pacientes que padecían en ese momento alguno de los trastornos incluidos en el anexo I de trastornos de depresión mayor además de pacientes con trastornos severos de personalidad, con historia de abuso/dependencia de alcohol y/o drogas en los 6 meses previos o con riesgo de suicidio.

Los pacientes fueron sometidos a un screening que incluía una evaluación de la historia médica y psiquiátrica, un examen médico y un control analítico además se les realizó la Entrevista Neuropsiquiátrica Internacional (MINI) con un psiquiatra que emitió el diagnóstico final.

Durante el screening y las visitas de randomización los pacientes debían presentar una puntuación total en la escala de Hamilton para la ansiedad ≥ 20 , una puntuación total en la escala de Covi para la ansiedad ≥ 9 y en el test de Raskin para la depresión menor o igual a 7 para asegurar que la ansiedad fuera el trastorno predominante.

Los efectos potenciales de abandono del tratamiento fueron estudiados utilizando « signos y síntomas emergentes de discontinuación » (DESS) y el Cuestionario de Retirada del Médico (PWC), es un instrumento de medida clínica que evalúa 20 síntomas comunes causantes de retirada en una escala de 0 (no presente) al 3 (severo), los puntos de cada uno de los 20 síntomas se suman par obtener la puntuación PWC total y de esta forma determinar que pacientes experimentan síntomas de retirada durante el tratamiento.

5.2.a Resultados de los ensayos clínicos

Mongomery SA et al 2006²

Nº de pacientes: 421 pacientes diagnosticados de Trastorno de ansiedad generalizado (GAD) de moderado a severo.

Diseño: ensayo clínico en fase III, multicéntrico, randomizado, doble ciego controlado con placebo de 6 semanas de duración.

Tratamiento grupo activo: pregabalina 400 mg (N=94) o 600 mg/día (N=104), **venlafaxina** 75 mg/día (N=110).

Divididos todos ellos en dos dosis diarias. **Tratamiento grupo control:** placebo (N=100).

Pérdidas: asociadas a efectos adversos: venlafaxina 20,4%, pregabalina 600 mg/día 13,6%, pregabalina 400 mg/día 6,2%, placebo 9,9%.

Tipo de análisis: Análisis por intención de tratar.

Parámetro de eficacia primaria: Cambio en la puntuación total HAMA desde el inicio hasta la última recogida puntuación recogida (LOCF).

Como resultados secundarios se utilizaron cambios en la Escala de Hamilton para la ansiedad psíquica y somática y la mejoría significativa en la primera semana y entre la primera semana y cada visita hasta el fin del estudio.

Resultados: La pregabalina a ambas dosis y la venlafaxina producen una mejora significativa en la puntuación total HAMA desde el inicio hasta LOCF comparadas con placebo..

Solo el grupo tratado con pregabalina 400 mg/día presenta una mejoría en las medidas de eficacia tanto primarias como secundarias.

La pregabalina a dosis de 400 o 600 mg/ día mejora la puntuación el la escala de HAMA al cabo de una semana mientras que en el grupo tratado con venlafaxina se observa un resultado estadísticamente significativo transcurridas dos semanas.

Rickels K et al 2005⁴

Nº de pacientes: 454 pacientes diagnosticados de Trastorno de ansiedad generalizado (GAD) de moderado a severo.

Diseño: ensayo clínico en fase III, multicéntrico, randomizado, doble ciego controlado con placebo de 4 semanas de duración.

Tratamiento grupo activo: Los pacientes fueron randomizados asignado tratamiento con pregabalina, 300 mg/día (N=91), 450 mg/día (N=90), o 600 mg/d (N=89); **alprazolam**, 1.5 mg/día (N=93); o placebo (N=91).

Criterios de inclusión: pacientes ambulatorios diagnosticados de Trastorno generalizado de Ansiedad (GAD) según criterios del Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders cuarta edición (DSM-IV), con una puntuación en la escala de Hamilton para la ansiedad (HAMA) de 20 o superior.

Tipo de análisis: Análisis por intención de tratar.

Parámetro de eficacia primaria Se considera criterio de respuesta final una reducción del 50 % o superior en la puntuación final de la escala de Hamilton para la ansiedad (HAMA)

Resultados: Pregabalina y alprazolam producen una mejoría significativa en la reducción de la puntuación HAMA comparadas con placebo.

Comparado con el grupo de placebo, pregabalina 300 y 600 mg también mejoran los síntomas somáticos de la ansiedad, pero no ocurre lo mismo con el grupo de pregabalina 450 mg ni de alprazolam.

De los 5 grupos de tratamiento el de pregabalina 300mg es el único que difiere estadísticamente en la mejora global tanto del grupo tratado con placebo como del de alprazolam (AL).
Los resultados resultan confusos ya que Pregabalina 300 mg TID y Pregabalina 600 mg fueron superiores a placebo mientras que Pregabalina 450 mg TID y alprazolam no demostraron resultados mejores que placebo. Además Pregabalina 300 mg presentaba la mayor duración de acción.

Pohl RB et al 2005⁵

Nº de pacientes: 419 pacientes ambulatorios diagnosticados de Trastorno de ansiedad generalizado (GAD) según el DSM-IV con una puntuación HAMA de 20 puntos o superior (moderado- severo).

Diseño: multicéntrico, randomizado, doble ciego controlado con placebo de 6 semanas de duración.

Tratamiento grupo activo: pregabalina 200 mg/d (BID; N = 78), pregabalina 400 mg/d (BID; N = 89), o 450 mg/d (TID; N = 88)

Tratamiento grupo control: placebo (N=86).

Tipo de análisis: Análisis por intención de tratar.

Pérdidas: La pregabalina fue bien tolerada durante el ensayo aunque se produjeron abandonos durante el tratamiento debidos a reacciones adversas de un 9 a un 13%, comparable con el 8% debido a placebo.

Parámetro de eficacia primaria

Puntuación HAMA tanto psíquica como somática.

Resultados: Se observó una eficacia significativamente mayor con pregabalina 200 mg (p=0,006), 400 mg (0,001) y 450 mg (p=0,005) que con placebo, mientras que no se encontraron diferencias en la escala de Hamilton entre la administración de la dosis en dos o tres tomas diarias.

La mejora de ambos factores se alcanzó en el plazo de una semana desde el comienzo del tratamiento, con una reducción del 30% en la HAMA en la primera semana y una mejora mayor o igual en las siguientes visitas (p ≤ 0,001).

Feltner DE SA et al 2003⁸

Nº de pacientes: 271 pacientes ambulatorios de 18 años de edad o mayores que cumplen los criterios del DSM-IV para en GAD, los pacientes debían presentar una puntuación HAM-A total ≥20 tanto en el screening como en la randomización.

Diseño: ensayo clínico en fase III, multicéntrico, randomizado, doble ciego controlado a dosis fijas en grupos paralelos con comparador activo y placebo de 4 semanas de duración.

Tratamiento grupo activo: pregabalina 150 mg TID (N =70), pregabalina 600 mg TID (N = 66), o lorazepam 6 mg TID (N= 68)

Tratamiento grupo control: placebo (N=67).

Tipo de análisis: Análisis por intención de tratar. La población por intención de tratar (ITT) consistió en 271 pacientes que fueron randomizados y recibieron al menos una dosis de la medicación de estudio.

Parámetro de eficacia primaria: Cambio en la puntuación total HAMA desde el inicio (línea base) hasta la última recogida puntuación recogida (LOCF).

Resultados: Se produjeron cambios significativos en la puntuación HAM-A en los grupos tratados con pregabalina 600 mg TID (p=0.0013) y lorazepam (p= 0,048), constatándose la mejora en el grupo de la Pregabalina al cabo de una semana.

La mejora en la HAM-A experimentada por el grupo tratado con Pregabalina 150 mg TID no resultó estadísticamente significativa.

El análisis de seguridad mostraba que la pregabalina 600/mg/día TID es bien tolerada en general, siendo los efectos adversos más frecuentes la somnolencia y el mareo que son de forma general de moderada o media intensidad y transitorios.

Tabla 1: Resultados de la eficacia de los ensayos de pregabalina a corto plazo.

ENSAYO	Tratamiento y numero de pacientes	Retiradas Total/ineficac/EA %	Punt. HAMA base	Mejora puntuación HAMA	Mejora del factor psíquico HAMA	% responden HAM-A CGI	Remisión HAMA<7	RAR %	NNT
Feltner DE et al	Placebo: 67	28 10 1	22.9	- 6.82	-4.0	27 28	11%		
	PGB 150 mg TID: 70	10 3 3	23.4	-9.24*	-5.1	29 37	19%	-32%	
	PGB 600 mg TID: 66	30 20 3	23.2	-10.25*	-5.7*	46* 47*	25%*	-15%	
	LO 6 mg TID: 68	41 30 2	23.6	-11.96*	-6.2*	61* 57*	32%*		
Rickels K et al	Placebo: 91	29 11 33	24	-8.35	-4.3	34 31	18%		
	PGB 300 mg TID: 91	11 3 0	25	-12.25*	-6.6*	61* 61*	27%	18%	5,6
	PGB 450 mg TID: 90	20 8 1	25	-11.00*	-6.3*	47 44	24%	4%	25
	PBG 600 mg TID: 89	26 14 1	25	-11.79*	-6.3*	53* 51*	26%	10%	10
	AL 1,5mg TID: 93	27 13 0	25	-10.91*	-6.0*	43 45*	27%		
Phol RB et al	Placebo: 86	29 8 2	25	-9.29	-4.9	34 34	15%		
	PGB 200 mg BID: 78	30 9 0	26	-12.42*	-6.6*	56* 56*	21%		
	PGB 400 mg BID: 89	28 11 2	26	-12.94*	-6.7*	55* 55*	28%*		
	PBG 450 mg TID: 88	25 13 2	25	12.43*	-6.3*	53* 59*	22%		
Montgomery SA et al	Placebo: 100	19 11 2	27.4	-11.6	-5.9	45 42	23%		
	PGB 400 mg BID: 94	17 7 2	26.3	-14.68*	-7.7*	61* 56*	34%	-1%	
	PGB 600 mg BID: 104	26 14 2	26.5	-14.12*	-7.7*	58 58*	38%	-4%	
	Venla 75 mg BID: 110	30 20 4	26.0	-14.08*	-7.8*	62* 61*	36%		

Se considera que un paciente responde según la Escala de Hamilton para la Ansiedad (HAMA) cuando la puntuación mejora al menos un 50% de la puntuación base. PGB = pregabalina, Venla = Venlafaxina, CGI= Impresión clínica global de mejora

RAR= diferencia en el % que responden según la escala HAMA de pregabalina frente al comparador activo. Un valor negativo indica que con el comparador activo responden más pacientes que con pregabalina.

NNT = número de pacientes que es necesario tratar con pregabalina para que responda un paciente más que con el comparador activo *diferencia estadísticamente significativa frente a placebo: p = 0.05

** la dosis se refiere a la dosis total diaria seguida del número de adm. al día. TID= tres veces al día. BID: dos veces al día.

5.2.b Evaluación de la validez y de la utilidad práctica de los resultados

Se observa una mejoría en los síntomas de GAD según refleja la HAM-A al cabo de una semana de tratamiento con pregabalina, definiéndose como significativa una reducción mayor o igual al 30% en la puntuación base HAMA-A.

Todos los grupos tratados con pregabalina excepto el del ensayo *Mongomery SA et al* que recibía 450 mg/día mostraron una reducción en el tiempo de latencia respecto al grupo de placebo con un nivel de significación del 0,05. Además en el ensayo comparativo con venlafaxina 75 mg BID (*Mongomery SA et al*) pregabalina 600 mg también mostró una reducción en el periodo de latencia.

-Validez interna. Limitaciones de diseño y/o comentarios:

Los ensayos clínicos fueron diseñados por Intención de tratar (ITT) especificando que el análisis fue realizado sobre los pacientes reclutados y aleatorizados que habían recibido al menos una dosis del medicamento correcto según aleatorización.

-Aplicabilidad del ensayo a la práctica del hospital:

En todos los ensayos excepto en uno se incluye un comparador activo adecuado para el tratamiento del GAD y a dosis utilizadas para dicha indicación.

La pauta de pregabalina finalmente aprobada contempla la escalada de dosis en función de la eficacia y la tolerancia del paciente mientras que todos los ensayos son diseñados utilizando pautas fijas dentro de un mismo grupo, aunque lleguen a alcanzar en algunos casos la dosis máxima diaria recomendada.

Como parámetro de eficacia primaria se ha utilizado la Escala de Hamilton para la Ansiedad (HAM-A) que, aunque no es el indicador ideal para el trastorno de ansiedad generalizada (GAD), se usa rutinariamente y proporciona una medida de la ansiedad global tanto psíquica como somática.

Aunque recientemente en la Guía CHMP (Note for Guidance on Clinical Investigation of Medicinal Products for Treatment of Generalised Anxiety Disorder CPMP/EWP/4284/02) se recomienda que la duración de los ensayos a corto plazo en ansiedad generalizada sean de al menos 8 semanas estos ensayos fueron diseñados y planeados en una fecha (1998-1999) anterior a la publicación de dicha guía y cumplen los requerimientos vigentes en esa fecha que señalaban una duración de 4 a 6 semanas.

-Relevancia clínica de los resultados: Los resultados y el diseño de los ensayos resultan convincentes y se puede afirmar que la Pregabalina es eficaz en el tratamiento a corto plazo de los síntomas del trastorno de ansiedad generalizada aunque la magnitud del efecto es moderada pero comparable con otros fármacos comercializados para la misma indicación.

5.3 Revisiones sistemáticas publicadas y sus conclusiones

Se han tenido en cuenta también para la evaluación dos revisiones:

- Shneker BF, McAuley JW. Pregabalin: a new neuromodulator with broad therapeutic indications. *Ann Pharmacother.* 2005 Dec;39(12):2029-37. Epub 2005 Nov 15.

- Frampton JE, Foster RH. Pregabalin: in the treatment of generalised anxiety disorder. *CNS Drugs.* 2006;20(8):685-93; discussion 694-5. Erratum in: *CNS Drugs.* 2007;21(6):481.

Estas revisiones utilizan los ensayos pivotaes analizados en el punto 5.2 y no aportan ningún otro dato relevante.

6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.

6.1. Descripción de los efectos adversos más significativos (por su frecuencia o gravedad)

No hay ensayos que comparen los efectos adversos de pregabalina con otros comparadores activos.

Los efectos adversos más frecuentes en los ensayos a corto plazo con pregabalina son los relacionados con el SNC: Principalmente somnolencia y mareos, asociados con abandonos del tratamiento.

La somnolencia fue también el efecto adverso más frecuente en el caso de del lorazepam (53,4%) y del alprazolam (41,9%) mientras que para venlafaxina fueron las nauseas (27,4 %).

En los estudios realizados hasta la comercialización el perfil de efectos adversos coincide con el descrito para otras indicaciones donde los más frecuentes son también los mareos y la somnolencia.

A modo ilustrativo se exponen las reacciones adversas más importantes detectadas en el estudio de *Lesser et al* con dosis de 300 y 600 mg de pregabalina al día.

Variable de seguridad evaluada en el estudio	Pregabalina 600 mg (n=82)	Placebo (n=97)	RAR (IC 95%)	NNH o NND (IC 95%)*
- Mareos	39%	5%	33,9% (22,5% a 45,3%)	3 (3 a 5)
- Somnolencia	26,8%	4,1%	22,7% (12,3% a 33,1%)	5 (4 a 9)
- Edema periférico	13,4%	2,1%	11,4% (3,5% a 19,3%)	9 (6 a 19)
- Alteraciones visuales	8,5%	1%	7,5% (1,1% a 13,9%)	14 (8 a 91)
Variable de seguridad evaluada en el estudio	Pregabalina 300 mg (n=81)	Placebo (n=97)	RAR (IC 95%)	NNH o NND (IC 95%)*
- Mareos	27,2%	5%	21,7% (11,1% a 32,2%)	5 (4 a 10)
- Somnolencia	23,5%	4,1%	19% (9,1% a 29,0%)	6 (4 a 11)
- Edema periférico	7,4%	2,1%	5,3 % (-1,1% a 1,6%)	NS

Los datos de seguridad descritos en el informe EPAR corresponden a 5.232 pacientes aleatorizados al grupo pregabalina en ensayos doble ciego controlados con placebo y con una exposición de al menos 5 semanas a tratamiento. La tasa de abandono debido a reacciones adversas fue del 13% en el grupo pregabalina (hasta un 31,5% en el estudio de Dworkin) y 7% en el grupo placebo. A continuación se describen las reacciones adversas más frecuentes descritas en el informe:

Trastornos del metabolismo y la nutrición	Frecuentes: Aumento del apetito
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes: euforia, confusión, disminución de la libido, irritabilidad
Trastornos del Sistema nervioso	Muy frecuentes: mareos, somnolencia Frecuentes: ataxia, alteraciones de la concentración, coordinación anormal, deterioro de la memoria, temblor, disartria, parestesia.
Trastornos oculares	Frecuentes: Visión borrosa, diplopía.
Trastornos del oído	Frecuentes: vértigo
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes: sequedad de boca, estreñimiento, vómitos, flatulencia
Trastornos del aparato reproductor	Frecuentes: Disfunción eréctil
Trastornos generales	Frecuentes: fatiga, edema periférico, sensación de embriaguez, edema, marcha anormal.
Exploraciones complementarias:	Frecuentes: aumento de peso.

Persistencia de los efectos adversos más frecuentes. Los mareos y la somnolencia persistían en el 31 y 45% de los pacientes al finalizar los estudios. En el caso del edema periférico, más frecuente en ancianos, se observó en aproximadamente el 11% de los pacientes tras 1-3 meses de tratamiento y persistió en el 54% de los pacientes. La ganancia de peso es dosis dependiente y aparece aproximadamente a las dos semanas de iniciar el tratamiento, siendo persistente en el tiempo.

La **administración fraccionada en dos tomas** parece mejor tolerada que la de tres tomas, con una menor incidencia de mareos y somnolencia. Estos datos proceden de un análisis conjunto de ensayos clínicos realizados tanto en dolor neuropático como en epilepsia, en los que la medicación concomitante administrada difiere y puede actuar como factor de confusión.

Síndrome de abstinencia o fenómenos de rebote, los fármacos que son activos a nivel del SNC normalmente se relacionan con síndrome de abstinencia durante la retirada del tratamiento y esto puede causar fenómenos de dependencia en los pacientes. Pregabalina ha sido extensamente estudiado tanto en ensayos clínicos como pre-clínicos para detectar cualquier signo de abuso o de potencial dependencia. En modelos animales no ha producido ningún efecto asociado con drogas de abuso.

Los efectos subjetivos en humanos fueron evaluados en un estudio recreacional con 15 pacientes "usuarios" habituales sedantes o alcohol. Fue un estudio cruzado de 5 brazos (placebo, diazepam 15 mg, diazepam 30 mg, pregabalina 200 mg y pregabalina 450 mg). Se asociaron con pregabalina varios tipos de efectos diferentes a los del placebo que cabría esperar con cualquier agente psicoterapéutico pero distintos a los vistos con diazepam por lo que concluyen que pregabalina no comparte el perfil de abuso potencial con la benzodiazepinas.

A esto hay que añadir la falta de cualquier dato de abuso o dependencia post-comercialización.

6.2. Precauciones de empleo en casos especiales

Precauciones en pediatría. No se ha establecido la eficacia y seguridad en niños menores de 12 años ni en adolescentes, por lo que no se recomienda su uso.

Embarazo y lactancia. No existe información en mujeres embarazadas y en animales ha demostrado ser teratogénico. Por lo tanto no debería utilizarse durante el embarazo a menos que el beneficio para la madre supere el riesgo potencial para el feto. 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.

Pacientes con alteración renal

Aclaramiento de Creatinina (mL/min)	Dosis total pregabalina / día	
	Dosis inicial	Dosis máxima
> 59	150 mg/día repartidos en 2-3 tomas	600 mg/día repartidos en 2-3 tomas
31-59	75 mg/día repartidos en 2-3 tomas	300 mg/día repartidos en 2-3 tomas
15 –30	25-50 mg/día repartidos en 1-2 tomas	150 mg/día repartidos en 1-2 tomas
<15	25 mg c/24h	75 mg c/24h
Dosis complementarias tras la hemodiálisis		
	25 mg dosis única	100 mg dosis única

Pacientes diabéticos. Debe vigilarse el aumento de peso durante el tratamiento, ya que puede requerir un ajuste del tratamiento antidiabético.

Contraindicaciones. Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Interacciones. No se han observado interacciones farmacocinéticas relevantes con: fenitoína, carbamazepina, ácido valproico, lamotrigina, gabapentina. 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. Pregabalina parece tener un efecto aditivo en la alteración de la función cognitiva y motora causada por oxycodona. Pregabalina puede potenciar los efectos del etanol y lorazepam.

7. AREA ECONÓMICA

7.1-Coste tratamiento / día y coste del tratamiento completo. Coste incremental.

Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otra/s alternativa/s				
	Pregabalina	Venlafaxina	Alprazolam	Lorazepam
Precio unitario (PVP+IVA)	300 mg 1,80 €	0,63 €	Trankimazin 0,25 mg 0,07 € Trankimazin 0,5 mg 0,08 €	Orfidal 1 mg 0,041€ Idalprem 5 mg 0,11 €
Posología	150-600 mg/día	37,5 mg c/12h, Dmáx 375 mg/día.	0,25-0,5 mg c/8 h Dmáx 1 mg c/6 h (4 mg/día)	1-2 mg c/8-12 h Dmáx 2,5 mg c/12 h (5 mg/día)
Coste día	1,24-3,60 €	1,26-6,3 €	0,21-0,64 €	0,123-0.205 €
Coste tratamiento /año	452,6-1314 €	459,9-2299,5 €	76,65-233,6 €	44,9-73 €
Coste incremental (diferencial) respecto a la terapia de referencia		-7 € -985,5 €	375,95€ 1080€	407,7€ 1241€

Las dosis utilizadas para la comparación de costes son las recomendadas para la indicación de GAD como mínima y máxima diarias. El precio de referencia utilizado para venlafaxina corresponde al de VANDRAL COMP 37,5 MG.

7.2.a-Coste Eficacia Incremental (CEI). Datos propios.

Pregabalina es más cara y no ha demostrado ser ni más eficaz ni más segura que alprazolam o lorazepam en el trastorno de la ansiedad. En comparación con Venlafaxina, dependiendo de la dosis puede ser incluso más barata que ésta y tampoco se ha demostrado que sean diferentes en cuanto a eficacia o seguridad, aunque pregabalina si parece tener un inicio de acción más rápido.

8.- AREA DE CONCLUSIONES.

El diseño y los resultados de los ensayos resultan convincentes para poder afirmar que la Pregabalina es eficaz en el tratamiento a corto plazo de los síntomas del trastorno de ansiedad generalizada aunque la magnitud del efecto es moderada y comparable con otros fármacos comercializados para la misma indicación, algunos de los cuales son más baratos que pregabalina, como alprazolam o lorazepam. Por lo tanto no sería el tratamiento de elección.

No hay datos de su eficacia en caso de fracaso o intolerancia a otros tratamientos.

Por ello, en principio no parece justificada su inclusión en el formulario de la CUN. Sin embargo, se podría valorar su inclusión para continuación de tratamiento de aquellos pacientes que lo reciben como terapia en el momento del ingreso y como se recomienda su suspensión gradual podría no ser adecuado suspender su tratamiento durante el ingreso, y por lo tanto habría que proporcionárselo desde la CUN.

9.- BIBLIOGRAFÍA.

1. [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.
2. J Clin Psychiatry. 2006 May;67(5):771-82.
3. [Rickels K, Pollack MH, Feltner DE, Lydiard RB, Zimbroff DL, Bielski RJ, Tobias K, Brock JD, Zornberg GL, Pande AC](#). Pregabalin for treatment of generalized anxiety disorder: a 4-week, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial of pregabalin and alprazolam.
4. Arch Gen Psychiatry. 2005 Sep;62(9):1022-30.
5. [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.
6. J Clin Psychopharmacol. 2005 Apr;25(2):151-8.
7. [Feltner DE, Crockatt JG, Dubovsky SJ, Cohn CK, Shrivastava RK, Targum SD, Liu- Dumaw M, Carter CM, Pande AC](#). A randomized, double-blind, placebo-controlled, fixed-dose, multicenter study of pregabalin in patients with generalized anxiety disorder. J Clin Psychopharmacol. 2003 Jun;23(3):240-9.
8. Shneker BF, McAuley JW. Pregabalin: a new neuromodulator with broad therapeutic indications.
9. Ann Pharmacother. 2005 Dec;39(12):2029-37. Epub 2005 Nov 15.
10. Frampton JE, Foster RH. Pregabalin: in the treatment of generalised anxiety disorder.
11. CNS Drugs. 2006;20(8):685-93; discussion 694-5. Erratum in: CNS Drugs. 2007;21(6):481.
12. Lesser H, Sharma U, LaMoreaux L, Poole RM. Pregabalin relieves symptoms of painful diabetic neuropathy: A randomized controlled trial. Neurology 2004; 63: 2104-2110
13. EMEA. Lyrica®. Scientific Discussion (2006) Disponible en: <http://www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/lyrica/lyrica.htm>
14. Informe de evaluación de Pregabalina para dolor neuropático H. Son Llätzer.
15. Informe de evaluación de Pregabalina para dolor neuropático H.U. Virgen del Rocío.
16. Informe de evaluación de Pregabalina para dolor neuropático H.U. La Fe.
17. Micromedex