



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

"2015 - AÑO DEL BICENTENARIO DEL CONGRESO DE LOS PUEBLOS LIBRES"

DISPOSICIÓN N° 6132

BUENOS AIRES,  
31 JUL 2015

VISTO el Expediente n° 1-47-13209-14-4 del Registro de esta Administración Nacional; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma DENVER FARMA S.A. solicita se autorice una nueva concentración para la especialidad medicinal denominada GAVANEURAL / PREGABALINA, forma farmacéutica CAPSULA DURA, Certificado n° 57.290.

Que lo solicitado se encuadra en los términos de la Ley N° 16.463, Decreto reglamentario N° 9.763/64, 150/92 y sus modificatorios N° 1.890/92 y 177/93.

Que como surge de la documentación aportada ha satisfecho los requisitos exigidos por la normativa aplicable.

Que el Instituto Nacional de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que por Disposición ANMAT N° 680/13 se adoptó el SISTEMA DE GESTION ELECTRONICA CON FIRMA DIGITAL para el trámite de SOLICITUD DE INSCRIPCION EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM) encuadrada en el artículo 3° del Decreto No 150/92

LV

CE

Rg.



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

DISPOSICIÓN N°

6132

(t.o. 1993) para ingredientes farmacéuticos activos (IFA'S) de origen sintético y semisintético.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos n° 1490/92 y n° 1886/14.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase a la firma DENVER FARMA S.A. para la especialidad medicinal que se denominará GAVANEURAL / PREGABALINA la nueva concentración de PREGABALINA 25 mg, para la forma farmacéutica CAPSULAS DURAS; cuya composición de excipientes será: ALMIDON PREGELATINIZADO 34,5 mg, LACTOSA SPRAY 34,5 mg, DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 1,0 mg, TALCO 5,0 mg; a expendirse en envases de BLISTER ALU/PVC-PCTFE, en las presentaciones para la venta de 7, 10, 14, 20, 28, 30, 56, 60, 100 y 500 CAPSULAS DURAS, siendo las dos últimas para USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO; efectuándose su elaboración completa en el establecimiento DENVER FARMA S.A. sito en la calle MOZART s/nº, CENTRO INDUSTRIAL GARIN, PARTIDO ESCOBAR, PROVINCIA DE BUENOS AIRES; con la condición de expendio de venta

LV

Re  
f



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

DISPOSICIÓN N° 6132

BAJO RECETA ARCHIVADA y un período de vida útil de VEINTICUATRO (24) MESES, CONSERVADO A TEMPERATURA AMBIENTE MENOR A 30°C.

ARTICULO 2º - Acéptanse los proyectos de rótulos de fs. 28 a 36, se desglosa de fs. 28 a 30, prospectos de fs. 38 a 48, 56 a 66 y 74 a 84, se desglosa de fs. 38 a 48, e información para el paciente de fs. 49 a 55, 67 a 73 y 85 a 91, se desglosa de fs. 49 a 55.

ARTICULO 3º.- Extiéndase por la Dirección de Gestión de Información Técnica, el certificado actualizado N° 57.290, consignando lo autorizado por los artículos precedentes, cancelándose la versión anterior.

ARTICULO 3º.- Inscribese la nueva concentración en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de copia autenticada de la presente Disposición. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

Expediente n° 1-47-13209-14-4

DISPOSICIÓN N°

LL

6132

DR. LEONARDO VERNA  
SUBADMINISTRADOR NACIONAL  
DECRETO N° 1388/2015  
A.N.M.A.T.

6132



Proyecto de Rótulo de Envase primario

31 JUL 2015

-Cada blister de GAVANEURAL® 25 mg deberá tener la siguiente información:

**GAVANEURAL®  
PREGABALINA 25 mg  
DENVER FARMA S.A.**

Lote N°: .....  
Vencimiento: .....

DENVER FARMA S.A  
Dr. Esteban Rossi  
Presidente

DENVER FARMA S.A  
Dra. Mabel Rossi  
Co-Director Técnico

Proyecto de rótulo de envase secundario

6 1 3 2



**GAVANEURAL®  
PREGABALINA 25 mg  
Cápsulas**

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

**PRESENTACION:** Estuche conteniendo 7 cápsulas.

**FORMULA:**

Cada cápsula contiene:

Pregabalina 25 mg, almidón pregelatinizado, lactosa spray, dióxido de silicio coloidal, talco, c.s.

**POSOLOGIA:**

Ver prospecto adjunto.

**CONSERVACIÓN:**

Conservar a temperatura ambiente menor a 30°C.

**MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

**Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud.**

**Certificado N°: 57.290**

Lote N°: .....

Vto:

DENVER FARMA S. A.

Natalio Querido 2285 (1605) Munro. Bs As.

Elaborado en su planta de manufactura, Centro Industrial Garín.

Director Técnico: José Luis Tombazzi.-Farmacéutico.-

**Nota:** El mismo texto acompañará las presentaciones conteniendo: 10, 14, 20, 28, 30, 56 y 60 cápsulas.

  
DENVER FARMA S.A  
Dr. Esteban Rossi  
Presidente

  
DENVER FARMA S.A  
Dra. Mabel Rossi  
Co-Director Técnico

5



6132

**Proyecto de rótulo de envase secundario**

**GAVANEURAL®  
PREGABALINA 25 mg  
Cápsulas**

**USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO**

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

**PRESENTACION:** Estuche conteniendo 100 cápsulas.

**FORMULA:**

Cada cápsula contiene:

Pregabalina 25 mg, almidón pregelatinizado, lactosa spray, dióxido de silicio coloidal, talco, c.s.

**POSOLOGIA:**

Ver prospecto adjunto.

**CONSERVACIÓN:**

Conservar a temperatura ambiente menor a 30°C.

**MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

**Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud.**

**Certificado N°: 57.290**

Lote N°: .....

Vto: 24 meses

**DENVER FARMA S. A.**

Natalio Querido 2285 (1605) Munro. Bs As.

Elaborado en su planta de manufactura, Centro Industrial Garín.

Director Técnico: José Luis Tombazzi.-Farmacéutico.-

**Nota:** El mismo texto acompañará la presentación conteniendo: 500 cápsulas.

  
**DENVER FARMA S.A**  
Dr. Esteban Rossi  
Presidente

  
**DENVER FARMA S.A**  
Dra. Mabel Rossi  
Co-Director Técnico



**Proyecto de prospecto**

**GAVANEURAL®**  
**PREGABALINA 25 mg, 75 mg, 150 mg**  
**Cápsulas**

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

**COMPOSICION**

-Cada cápsula de GAVANEURAL® 25 mg contiene:

Pregabalina 25 mg, almidón pregelatinizado, lactosa spray, dióxido de silicio coloidal, talco, c.s.

-Cada cápsula de GAVANEURAL® 75 mg contiene:

Pregabalina 75 mg, almidón pregelatinizado, lactosa spray, dióxido de silicio coloidal, talco, c.s.

-Cada cápsula de GAVANEURAL® 150 mg contiene:

Pregabalina 150 mg, almidón pregelatinizado, lactosa spray, dióxido de silicio coloidal, talco, c.s.

**ACCION TERAPEUTICA**

Antiepiléptico. Antineurálgico. Ansiolítico.

Código ATC: N03AX16.

**INDICACIONES**

**Dolor neuropático:** GAVANEURAL® está indicado en el tratamiento del dolor neuropático periférico y central en adultos mayores de 18 años, incluyendo:

-el manejo del dolor neuropático asociado con la neuropatía periférica diabética,

-el tratamiento de la neuralgia post herpética,

-el manejo del dolor neuropático vinculado con la injuria de la médula espinal.

**Epilepsia:** GAVANEURAL® está indicado en adultos como terapia adjunta de las crisis parciales con o sin generalización secundaria.

**Trastorno de ansiedad generalizada:** GAVANEURAL® está indicado en el tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada (TAG) en adultos.

**Fibromialgia:** GAVANEURAL® está indicado en el tratamiento de la fibromialgia en adultos.

**CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS**

**Farmacodinamia:**

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

La pregabalina se une con alta afinidad a los sitios delta  $\alpha_2\text{-}\delta$ , una subunidad de los canales de calcio voltaje dependientes en el sistema nervioso central. Si bien el mecanismo de acción exacto no se conoce, se cree que la unión a ese sitio estaría vinculada con la acción antinociceptiva y anticonvulsiva.

Estudios in Vitro mostraron que Pregabalina reduce la modulación de neurotransmisores calcio dependiente, posiblemente mediante la modulación de la función de los canales de calcio. Si bien Pregabalina es un análogo del ácido gamma-aminobutírico (GABA) (Acido (S)-3-(aminometil)-5- metilhexanoico), principal neurotransmisor inhibitorio, no se une a sus receptores ni aumenta las respuestas de la neurona al GABA, no afecta las concentraciones de dicho neurotransmisor en el cerebro de las ratas, ni tiene efectos agudos sobre la recaptación o degradación del GABA. Sin embargo, en cultivos de neuronas la aplicación prolongada de Pregabalina incrementó la densidad de proteínas transportadoras de GABA. Pregabalina no bloquea los canales de sodio ni activa receptores opioides, ni altera la actividad de la enzima ciclooxigenasa. No tiene acción sobre receptores de dopamina o serotonina, ni inhibe la recaptación de aminas.

  
DENVER FARMA S.A  
Dr. Esteban Rossi  
Presidente

  
DENVER FARMA S.A  
Dra. Mabel Rossi  
Co-Director Técnico



**DENVER FARMA**

ORIGINAL

6132



### **Farmacocinética**

**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  $C_{máx}$  de aproximadamente un 25- 30% y un retraso en el  $t_{máx}$  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 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 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.

**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. Es necesario un ajuste de la dosis en pacientes con la función renal alterada o en hemodiálisis.

**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 paciente:**

**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 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 I).

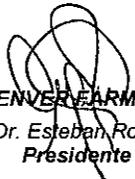
**Alteración de la función hepática:** No se han llevado a cabo estudios de farmacocinética específicos en pacientes con función hepática alterada.

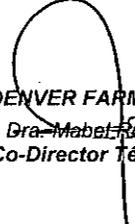
Puesto que la pregabalina no sufre un metabolismo significativo y se excreta mayoritariamente como fármaco inalterado en orina, no es previsible que la alteración de la función hepática altere de forma significativa las concentraciones plasmáticas de pregabalina.

**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.

### **POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION**

El rango de dosis es de 150 a 600 mg al día, dividiendo su administración en dos o tres tomas. Se puede administrar con o sin alimentos. La discontinuación del tratamiento con GAVANEURAL® debe realizarse reduciendo la dosis progresivamente durante el lapso de una semana.

  
DENVER FARMA S.A.  
Dr. Esteban Rossi  
Presidente

  
DENVER FARMA S.A.  
Dra. Mabel Rossi  
Co-Director Técnico



DENVER FARMA

ORIGINAL

613



**Dolor neuropático asociado con la neuropatía periférica diabética:**

La dosis máxima recomendada de GAVANEURAL® es 300 mg/día en pacientes con clearance de creatinina igual o mayor a 60 mL/minuto. La dosis inicial recomendada es de 50 mg tres veces al día (150 mg/día). Luego de una semana, la dosis puede aumentarse a 300 mg/día en función de la eficacia y tolerabilidad observadas. Debido a que Pregabalina se elimina principalmente por vía renal, debe ajustarse la dosis en pacientes con función renal reducida (ver Posología y Forma de Administración, Pacientes con alteración de la función renal). Aun cuando Pregabalina se estudió en esta indicación en dosis de hasta 600 mg/día, no hay evidencia firme de que dicha dosis confiera un beneficio significativo adicional mientras que su tolerabilidad clínica fue menor que la de las dosis más bajas.

**Neuralgia post herpética:**

La dosis recomendada de GAVANEURAL® es de 75 a 150 mg dos veces al día, o de 50 a 100 mg tres veces al día (150 a 300 mg/día) en pacientes con clearance de creatinina igual o mayor a 60 mL/minuto. Se recomienda comenzar la dosificación con 75 mg dos veces al día, o 50 mg tres veces al día (150 mg/día). La dosis puede aumentarse a 300 mg/día luego de 1 semana de tratamiento en base a la eficacia y la tolerabilidad. Debido a que Pregabalina se elimina principalmente por vía renal, debe ajustarse la dosis en pacientes con función renal reducida (ver Posología y Forma de Administración, Pacientes con alteración de la función renal).

Los pacientes que no experimentan suficiente alivio del dolor después de 2 a 4 semanas de tratamiento con 300 mg/día, pueden ser tratados con un máximo de 300 mg dos veces al día, o 200 mg tres veces al día (600 mg/día) en función de la tolerabilidad observada con las dosis habituales menores. En vista de las reacciones adversas dependientes de la dosis y la mayor tasa de abandono del tratamiento debido a reacciones adversas, debe reservarse la dosificación mayor a 300 mg/día para aquellos pacientes que tienen dolor persistente y que han tolerado adecuadamente la dosificación de 300 mg/día.

**Dolor neuropático asociado con injuria de la médula espinal:**

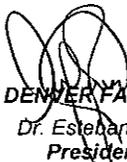
El rango de dosis recomendada de GAVANEURAL® para el tratamiento del dolor neuropático asociado con lesiones de la médula espinal es de 150 a 600 mg/día. La dosis inicial recomendada es de 75 mg dos veces al día (150 mg/día). La dosis puede incrementarse a 150 mg dos veces al día (300 mg/día) dentro de la primera semana de tratamiento sobre la base de su eficacia y la tolerabilidad. Los pacientes que no experimenten alivio suficiente del dolor después de 2 a 3 semanas de tratamiento con 150 mg dos veces al día y que toleren adecuadamente el tratamiento con GAVANEURAL®, pueden recibir hasta un máximo de 300 mg dos veces al día. Debido a que Pregabalina se elimina esencialmente por vía renal, la dosis debe ser ajustada en pacientes con función renal reducida (ver Posología y Forma de Administración, Pacientes con alteración de la función renal)

**Terapia adjunta de la epilepsia en adultos con crisis de inicio parcial:**

Pregabalina ha demostrado ser efectiva para esta indicación en dosis de 150 a 600 mg/día. Tanto la eficacia como los efectos adversos son dosis dependientes. El tratamiento con Pregabalina se puede iniciar con una dosis de 150 mg al día (75 mg dos veces por día o 50 mg tres veces al día). En función de la respuesta y tolerabilidad individual de cada paciente, la dosis se puede incrementar a 300 mg por día después de una semana, pudiendo alcanzarse la dosis máxima de 600 mg por día después de una semana adicional. Debido a que Pregabalina se elimina esencialmente por vía renal, la dosis debe ser ajustada en pacientes con función renal reducida (ver Posología y Forma de Administración, Pacientes con alteración de la función renal).

**Trastorno de ansiedad generalizada (TAG):**

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 recomendada, después de una semana adicional, es de 600 mg por día. Debe reevaluarse de forma periódica la necesidad de continuar el tratamiento.

  
DENVER FARMA S.A.  
Dr. Esteban Rossi  
Presidente

  
DENVER FARMA S.A.  
Dra. Mabel Rossi  
Co-Director Técnico



**DENVER FARMA**

ORIGINAL

6 1 3 2



**Fibromialgia:**

La dosis recomendada de Pregabalina 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 su eficacia y tolerabilidad. Los pacientes que no experimenten beneficio suficiente con 300 mg/día, pueden incrementar la dosis a 225 mg dos veces por día (450 mg/día). Aunque la Pregabalina se estudió también en dosis de 600 mg/día, no hay evidencia de que esta dosis brinde un beneficio adicional y resulta menos bien tolerada que las dosis habituales. No se recomienda el tratamiento con dosis mayores a 450 mg/día debido a las reacciones adversas dosis-dependientes. Dado que la Pregabalina se elimina principalmente por excreción renal, la dosis debe ser ajustada en pacientes con función renal reducida (ver Posología y Forma de Administración, Pacientes con alteración de la función renal).

**Interrupción del tratamiento con Pregabalina:**

De acuerdo con la práctica clínica actual, la interrupción del tratamiento con Pregabalina, deberá hacerse de manera gradual durante un período mínimo de una semana, independientemente de la indicación de uso.

**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 (CLcr), tal como se indica en la tabla I, que se ha determinado usando la fórmula siguiente:

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

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.

Tabla I. 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	Dos o tres veces al día
≥ 30- < 60	75	300	Dos o tres veces al día
≥ 15- < 30	25- 50	150	Dos o tres veces al día
< 15	25	75	Una vez al día
Dosis complementarias tras la hemodiálisis (mg)			
	25	100	Dosis única**

\* La dosis diaria total (mg/día) se debe dividir en la toma indicada 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.

**Uso en niños y adolescentes:**

Pregabalina no está recomendada para uso en niños menores de 12 años y adolescentes (de 12 a 17 años de edad) debido a la escasez de datos sobre la seguridad y eficacia.

**Uso en ancianos (mayores de 65 años de edad):**

DENVER FARMA S.A  
Dr. Esteban Rossi  
Presidente

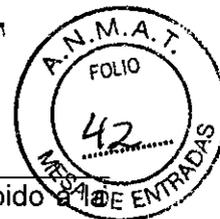
DENVER FARMA S.A  
Dra. Mabel Rossi  
Co-Director Técnico



**DENVER FARMA**

ORIGINAL

6 1 3 2



Los pacientes ancianos pueden precisar una reducción de la dosis de Pregabalina debido a disminución de la función renal.

### CONTRADICCIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

### ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

#### **Angioedema:**

En los informes postcomercialización se han comunicado casos de angioedema en tanto durante el tratamiento inicial y crónico con Pregabalina. Los síntomas específicos incluyen hinchazón de la cara, la boca (lengua, labios y encías), y el cuello (garganta y la laringe). Se ha informado acerca de casos de angioedema potencialmente mortal con compromiso respiratorio que requirieron tratamiento de emergencia. Debe discontinuarse inmediatamente Pregabalina en pacientes con estos síntomas. Debe observarse extrema precaución cuando se prescriba Pregabalina en pacientes que han tenido un episodio previo de angioedema. Además, los pacientes que están tomando otros medicamentos asociados con la posibilidad de sufrir angioedema (por ejemplo, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina [IECA]) pueden estar en mayor riesgo de desarrollar angioedema.

#### **Hipersensibilidad:**

Se ha reportado hipersensibilidad poco después de iniciar el tratamiento con Pregabalina en los informes postcomercialización. Las reacciones adversas incluyen enrojecimiento de la piel, ampollas, ronchas, erupción, disnea y sibilancias. Debe discontinuarse inmediatamente Pregabalina en pacientes con estos síntomas.

#### **Retiro de fármacos antiepilépticos:**

Al igual que con todos los fármacos antiepilépticos, debe suspenderse gradualmente Pregabalina para minimizar el potencial de aumento de la frecuencia de las crisis en pacientes con trastornos convulsivos. En estos casos se recomienda disminuir el fármaco gradualmente durante un mínimo de 1 semana.

#### **Conductas e ideas suicidas**

Los fármacos antiepilépticos, incluyendo Pregabalina, aumentan el riesgo de pensamientos o conductas suicidas en pacientes que toman estos medicamentos para cualquier indicación. Debe vigilarse a los pacientes tratados con cualquier antiepiléptico para cualquier indicación por el riesgo de aparición o empeoramiento de la depresión, los pensamientos o comportamientos suicidas, y/o cualquier cambio inusual en el estado de ánimo o el comportamiento.

Los análisis conjuntos de 199 ensayos clínicos controlados con placebo (monoterapia y terapia adyuvante) de 11 fármacos antiepilépticos diferentes, mostraron que los pacientes asignados al azar a uno de los fármacos antiepilépticos tenían aproximadamente el doble de riesgo (riesgo relativo ajustado 1,8, IC 95%: 1,2, 2,7) de pensamiento o comportamiento suicida en comparación con los pacientes aleatorizados a placebo. En estos ensayos, que tuvieron una duración media del tratamiento de 12 semanas, la tasa de incidencia estimada de la conducta o ideación suicida entre 27,863 pacientes tratados con antiepilépticos fue de 0,43%, frente al 0,24% de los 16.029 pacientes tratados con placebo, lo que representa un aumento de aproximadamente un caso de pensamientos o comportamiento suicida por cada 530 pacientes tratados. Hubo cuatro suicidios en pacientes tratados con el fármaco en los ensayos y ninguno en los pacientes tratados con placebo, pero el número es demasiado pequeño como para permitir cualquier conclusión sobre el efecto del fármaco sobre el suicidio. El aumento del riesgo de pensamientos o conductas suicidas con antiepilépticos se observó tan pronto como una semana después de comenzar el tratamiento farmacológico y persistió durante la duración del tratamiento evaluado. Debido a que la mayoría de los ensayos incluidos en el análisis no se extendieron más allá de las 24 semanas, el riesgo de pensamientos o conductas suicidas a partir de 24 semanas no puede ser evaluada. Al prescribir Pregabalina o cualquier otro antiepiléptico debe considerarse el riesgo de pensamientos o conductas suicidas en relación con el riesgo de la enfermedad no tratada. La epilepsia y muchas otras enfermedades para las que los antiepilépticos se prescriben, están asociadas con morbilidad y mortalidad y un aumento del

DENVER FARMA S.A  
Dr. Esteban Rossi  
Presidente

DENVER FARMA S.A  
Dra. Mabel Rossi  
Co-Director Técnico



**DENVER FARMA**

ORIGINAL

6 1 3



riesgo de pensamientos y comportamientos suicidas. En caso de pensamientos o comportamientos suicidas surgidos durante el tratamiento, el médico deberá tener en cuenta si la aparición de estos síntomas puede estar relacionado con la enfermedad que el paciente padece. Se debe informar a los pacientes, sus cuidadores y familiares, que Pregabalina y otros antiepilépticos aumentan el riesgo de pensamientos y comportamientos suicidas, y de la necesidad de estar alerta ante la aparición o el empeoramiento de los signos y síntomas de la depresión, cualquier cambio inusual en el estado de ánimo o la conducta, o el surgimiento de pensamientos o comportamiento suicidas, o pensamientos de autolesiones.

**Edema periférico:**

El tratamiento con Pregabalina puede causar edema periférico. En los ensayos a corto plazo de pacientes sin enfermedad cardíaca clínicamente significativa o enfermedad vascular periférica, no hubo asociación aparente entre edema periférico y complicaciones cardiovasculares tales como hipertensión o insuficiencia cardíaca congestiva. El edema periférico no se asoció con cambios de laboratorio indicativos de un deterioro en la función renal o hepática.

En los ensayos clínicos controlados, la incidencia de edema periférico fue del 6% en el grupo de Pregabalina en comparación con 2% en el grupo placebo. Se observaron mayores frecuencias de aumento de peso y edema periférico en pacientes tratados con Pregabalina en asociación con un agente antidiabético tiazolidindiona, en comparación con los pacientes que toman cualquiera de los fármacos solos. Debido a que la clase de las tiazolidindionas puede causar aumento de peso y/o retención de líquidos, posiblemente exacerbando o conduciendo a la insuficiencia cardíaca, debe tenerse precaución al administrar Pregabalina en asociación con estos agentes.

**Mareos y somnolencia:**

Pregabalina puede producir mareos y somnolencia. Debe informarse a los pacientes que los mareos y la somnolencia relacionados con Pregabalina pueden afectar su capacidad para realizar tareas tales como conducir o manejar maquinaria.

**Aumento de peso:**

El tratamiento con Pregabalina puede causar aumento de peso. En ensayos clínicos controlados de hasta 14 semanas, se observó un aumento de 7% o más por encima del peso de referencia en el 9% de los pacientes tratados con Pregabalina y en el 2% de los pacientes tratados con placebo. El aumento de peso asociado con Pregabalina estuvo relacionado con la dosis y la duración de la exposición, pero no pareció estar asociado con el índice de masa corporal basal, el sexo o la edad. Aunque el aumento de peso no se asoció con cambios clínicamente importantes en la presión arterial en los estudios a corto plazo controlados, los efectos cardiovasculares a largo plazo de la ganancia de peso asociada con Pregabalina son desconocidos.

**Discontinuación abrupta o rápida del tratamiento con Pregabalina:**

Después de la interrupción brusca o rápida de Pregabalina, algunos pacientes informaron de síntomas como insomnio, náuseas, dolor de cabeza, ansiedad, hiperhidrosis y diarrea, síndrome gripal, nerviosismo, depresión, dolor, convulsiones, sudoración y mareo. Se debe discontinuar Pregabalina gradualmente durante un mínimo de 1 semana. Se debe informar al paciente sobre este aspecto 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.

**Efectos oftalmológicos:**

En estudios controlados, se informó visión borrosa en una mayor proporción de pacientes tratados con Pregabalina (7%) que los pacientes tratados con placebo (2%), la que se resolvió en la mayoría de los casos con la administración continuada. Menos del 1% de los pacientes interrumpieron el tratamiento con Pregabalina debido a eventos relacionados con la visión.

Aunque la importancia clínica de los hallazgos oftalmológicos se desconoce, debe informarse a los pacientes que notifiquen a su médico si se producen cambios en la visión. Si persiste la molestia visual, considerar una evaluación adicional. Debe considerarse la posibilidad de una evaluación más frecuente para los pacientes que ya son monitoreados rutinariamente por enfermedades oculares.

  
DENVER FARMA S.A  
Dr. Esteban Rossi  
Presidente

  
DENVER FARMA S.A  
~~Dra. Mabel Rossi~~  
Co-Director Técnico



6132

**Elevación de la creatinquinasa (CPK):**

El tratamiento con Pregabalina se asoció con elevaciones de la creatinquinasa (CPK). El cambio promedio de la CPK desde el valor basal hasta el valor máximo fue de 60 U/L en los pacientes tratados con Pregabalina y 28 U/L para los pacientes tratados con placebo. En todos los ensayos controlados a través de múltiples poblaciones de pacientes, el 1,5% de los pacientes tratados con Pregabalina y el 0,7% de los pacientes con placebo tuvo un valor de CPK al menos tres veces por sobre el límite superior normal. Debe suspenderse el tratamiento con Pregabalina si se sospecha o diagnostica miopatía, o si se producen elevaciones marcadas del nivel de CPK sérico.

**Disminución del recuento de plaquetas:**

El tratamiento con Pregabalina se ha asociado con una disminución en el recuento de plaquetas. Los sujetos tratados con Pregabalina experimentaron una disminución media máxima en el recuento de plaquetas de  $20 \times 10^3/\mu\text{L}$ , en comparación con  $11 \times 10^3/\mu\text{L}$  en los pacientes tratados con placebo. En la base de datos globales de estudios clínicos controlados, el 2% de los pacientes con placebo y el 3% de los pacientes con Pregabalina experimentaron una disminución potencialmente clínicamente significativa en las plaquetas, que se define como el 20% por debajo del valor de referencia y  $<150 \times 10^3/\mu\text{L}$ . En los ensayos randomizados controlados, Pregabalina no se asoció con un aumento de las reacciones adversas relacionadas con el sangrado.

**Prolongación del intervalo PR:**

El tratamiento con Pregabalina se asoció con una prolongación del intervalo PR. En los análisis de datos de electrocardiogramas obtenidos en ensayos clínicos, el aumento del intervalo PR promedio fue de 3-6 msec. con Pregabalina en dosis  $\geq 300$  mg/día. Esta diferencia de cambio en el valor promedio no se asoció con un mayor riesgo de incremento del PR  $\geq 25\%$  del valor inicial, un aumento del porcentaje de sujetos con PR  $> 200$  msec. con el tratamiento, o un mayor riesgo de reacciones adversas por bloqueo AV de segundo o tercer grado.

**Otras consideraciones:**

Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, con diferencia de Lapp lactasa (lactasa de los lapones) o con mala absorción de glucosa-galactosa, no deben tomar este medicamento.

Algunos pacientes diabéticos que aumenten de peso durante el tratamiento con Pregabalina, pueden requerir un ajuste de la medicación hipogluceminante.

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 conciencia, 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.

Con respecto a la interrupción del tratamiento con 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. Si bien no se han estudiado sistemáticamente los efectos que tiene la discontinuación de Pregabalina en la reversibilidad de la insuficiencia renal, 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 posteriores 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 revertirse tras la suspensión del tratamiento.

En el tratamiento del dolor neuropático central debido a la 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.

DENVER FARMA S.A  
Dr. Esteban Rossi  
Presidente

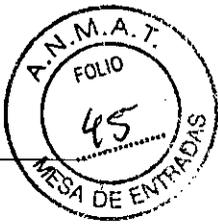
DENVER FARMA S.A  
Dra. Mabel Rossi  
Co-Director Técnico



DENVER FARMA

ORIGINAL

6 1 3 2



## INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

Dada 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 hipoglucemiantes orales, diuréticos, insulina, fenobarbital, tiagabina y topiramato no presentaban un efecto clínicamente importante sobre el clearance de Pregabalina.

La administración de Pregabalina con anticonceptivos orales como noretisterona y/o etinilestradiol, no influye en la farmacocinética en el estado de equilibrio de ninguna de esas sustancias.

Pregabalina puede potenciar los efectos del etanol y lorazepam. En estudios clínicos controlados, las dosis múltiples de Pregabalina administrada junto con oxicodona, 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 oxicodona.

### ***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  $\geq 5$  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. Solo 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*.

No se dispone de información clínica acerca de los efectos de Pregabalina sobre la fertilidad femenina. En un estudio clínico en el que examinó el efecto de Pregabalina sobre la motilidad espermática, un grupo de hombres sanos fueron expuestos a Pregabalina 600 mg por día durante 3 meses sin observarse alteraciones de la motilidad espermática. Un estudio de fertilidad en ratas y ratones mostró efectos adversos sobre la capacidad reproductiva, desconociéndose la relevancia clínica de estos hallazgos.

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

No existen datos suficientes de 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, Pregabalina no debe utilizarse durante el embarazo a menos que el beneficio para la madre supere el riesgo potencial para el feto. La madre en edad fértil debe 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 Pregabalina sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas puede ser reducida o moderada. Pregabalina 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,

DENVER FARMA S.A.  
Dr. Esteban Rossi  
Presidente

DENVER FARMA S.A.  
Dra. Mabel Rossi  
Co-Director Técnico



DENVER FARMA

ORIGINAL

6132



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

Las reacciones adversas comunicadas con más frecuencia durante los ensayos clínicos con Pregabalina fueron mareos y somnolencia. Generalmente, las reacciones adversas fueron de intensidad leve a moderada. En todos los estudios controlados, la tasa de abandono por causas de reacciones adversas fue del 12% para pacientes que estaban recibiendo Pregabalina y del 5% para pacientes que recibieron placebo. Las reacciones adversas 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 (≥1/10), frecuentes (≥1/100, ≤1/10), poco frecuentes (≥1/1.000 y ≤1/100), raras (≥1/10.000 a ≤1/1.000), muy raras (≤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.

Table with 2 columns: Sistema, Reacciones adversas. Rows include categories like Infecciones e infestaciones, Trastornos de la sangre y del sistema linfático, Trastornos del sistema inmunológico, Trastornos del metabolismo y de la nutrición, Trastornos psiquiátricos, Trastornos del sistema nervioso, and Trastornos oculares.

DENVER FARMA S.A
Dr. Esteban Rossi
Presidente

DENVER FARMA S.A
Dra. Mabel Rossi
Co-Director Técnico



DENVER FARMA

ORIGINAL

6 1 3 2



	defecto del campo visual, disminución de la agudeza visual, dolor ocular, astenopía, epífora.
Raras	Fotopsia, irritación ocular, midriasis, oscilopsia, percepción profunda visual alterada, pérdida de la visión periférica, estrabismo, brillo visual.
Frecuencia no conocida	Perdida de la visión, queratitis.
<b>Trastornos del oído y del laberinto</b>	
Frecuentes	Vértigo
Poco frecuentes	Hiperacusia
<b>Trastornos cardíacos</b>	
Poco frecuentes	Taquicardia, bloqueo auriculoventricular de primer grado.
Raras	Taquicardia sinusal, arritmia sinusal, bradicardia sinusal
Frecuencia no conocida	Insuficiencia cardíaca congestiva, prolongación del intervalo QT
<b>Trastornos vasculares</b>	
Poco frecuentes	Rubor, sofocos, hipotensión, hipertensión.
Raras	Frío periférico.
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	
Poco frecuentes	Disnea, sequedad nasal, nasofaringitis.
Raras	Tos, congestión nasal, epistaxis, rinitis, ronquidos, sensación de opresión en la garganta.
Frecuencia no conocida	Edema pulmonar.
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
Frecuentes	Sequedad de boca, constipación, vómitos, flatulencia.
Poco frecuentes	Distensión abdominal, hipersecreción salival, enfermedad del reflujo gastroesofágico, hipoestesia oral.
Raras	Ascitis, disfagia, pancreatitis.
Frecuencia no conocida	Lengua hinchada, diarrea, náuseas.
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	
Poco frecuentes	Sudoración, erupción papular.
Raras	Sudor frío, urticaria.
Frecuencia no conocida	Síndrome de Stevens Johnson, prurito.
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>	
Poco frecuentes	Espasmos musculares, edema articular, calambres musculares, mialgia, artralgia, lumbalgia, dolor en las extremidades, rigidez muscular.
Raras	Espasmo cervical, nuca, migraña, rabdomiolisis.
<b>Trastornos renales y urinarios</b>	
Poco frecuentes	Disuria, incontinencia urinaria.
Raras	Oliguria, insuficiencia renal.
Frecuencia no conocida	Retención urinaria.
<b>Trastornos del aparato reproductor y de las mamas</b>	
Frecuentes	Disfunción eréctil
Poco frecuentes	Retraso de la eyaculación, disfunción sexual
Raras	Amenorrea, dolor de mamas, secreción mamaria, dismenorrea, hipertrofia mamaria.
<b>Trastornos generales</b>	
Frecuentes	Fatiga, edema periférico, sensación de embriaguez, edema, marcha anormal.
Poco frecuentes	Astenia, caídas, sed, opresión en el pecho, dolor, sensación de anomalía, escalofríos.
Raras	Edema generalizado, pirexia.

DENVER FARMA S.A  
Dr. Esteban Rossi  
Presidente

DENVER FARMA S.A  
Dra. Mabel Rossi  
Co-Director Técnico



**DENVER FARMA**

**ORIGINAL**

6132



Frecuencia no conocida	Edema facial.
<b>Exploraciones complementarias</b>	
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.

**SOBREDOSIS**

En la experiencia post-comercialización, las reacciones adversas más frecuentes observadas con sobredosis de Pregabalina incluyeron somnolencia, estado de confusión, agitación e inquietud. En raras ocasiones, se han notificado casos de coma.

El tratamiento de la sobredosis de Pregabalina debe incluir medidas generales de soporte respiratorio y cardiovascular, así como la hemodiálisis si fuera necesario.

Ante la eventualidad de una sobredosis concurrir al Hospital más cercano o comunicarse a los Centros de Toxicología:

*Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/4962-2247*

*Hospital A. Posadas (011) 4658-7777/4654-6648.*

**PRESENTACIÓN**

GAVANEURAL 25 mg: se presenta en envases que contienen 7, 10, 14, 20, 28, 30, 56, 60, 100 y 500 cápsulas, siendo las dos últimas para uso hospitalario exclusivo.

GAVANEURAL 75 mg: se presenta en envases que contienen 7, 10, 14, 20, 28, 30, 56, 60, 100 y 500 cápsulas, siendo las dos últimas para uso hospitalario exclusivo.

GAVANEURAL 150 mg: se presenta en envases que contienen 7, 10, 14, 20, 28, 30, 56, 60, 100 y 500 cápsulas, siendo las dos últimas para uso hospitalario exclusivo.

**CONSERVACIÓN**

Conservar a temperatura ambiente menor a 30°C.

**MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

*"Este medicamento debe ser utilizado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica."*

Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 57290

**DENVER FARMA S. A.**

Natalio Querido 2285 (1605) Munro. Bs As.

Elaborado en su planta de manufactura, Centro Industrial Garín.

Director Técnico: José Luis Tombazzi.-Farmacéutico-.

DENVER FARMA S.A  
Dr. Esteban Rossi  
Presidente

DENVER FARMA S.A  
Dra. Mabel Rossi  
Co-Director Técnico



DENVER FARMA

ORIGINAL

6 1 3 2



PROYECTO DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

**GAVANEURAL®**  
**PREGABALINA 25 mg, 75 mg, 150 mg**  
**Cápsulas**

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento.

- Conserve este prospecto ya que pueda tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas, ya que podría perjudicarlos.
- Si experimenta efectos adversos o si sufre un efecto adverso no mencionado en este prospecto, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento sólo puede ser dispensado con receta médica.

**Qué contiene GAVANEURAL**

- Cada cápsula de GAVANEURAL® 25 mg contiene:  
Pregabalina 25 mg, almidón pregelatinizado, lactosa spray, dióxido de silicio coloidal, talco, c.s.
- Cada cápsula de GAVANEURAL® 75 mg contiene:  
Pregabalina 75 mg, almidón pregelatinizado, lactosa spray, dióxido de silicio coloidal, talco, c.s.
- Cada cápsula de GAVANEURAL® 150 mg contiene:  
Pregabalina 150 mg, almidón pregelatinizado, lactosa spray, dióxido de silicio coloidal, talco, c.

**Qué es GAVANEURAL y para qué se utiliza**

GAVANEURAL, cuyo principio activo es un fármaco llamado Pregabalina, pertenece a un grupo de medicamentos que se utilizan para el tratamiento de las siguientes afecciones: epilepsia, el dolor neuropático (de origen diabético, post herpético, o por injuria de la médula espinal), trastorno de ansiedad generalizada (TAG), y fibromialgia, en pacientes adultos mayores de 18 años.

- **Epilepsia:** GAVANEURAL se utiliza en el tratamiento adyuvante de ciertos tipos de epilepsia (crisis parciales con o sin generalización secundaria) en adultos. El médico le recetará GAVANEURAL para tratar la epilepsia cuando el tratamiento que actualmente utiliza no controle la enfermedad. Usted debe tomar GAVANEURAL añadido a su tratamiento actual. GAVANEURAL no debe administrarse como único tratamiento sino que siempre debe utilizarse en combinación con otros tratamientos antiépilépticos.
- **Dolor neuropático periférico y central:** GAVANEURAL se utiliza para el tratamiento del dolor crónico causado por daños en los nervios. Hay diversas enfermedades que pueden causar dolor neuropático periférico, tales como la diabetes, el virus del herpes, y el dolor de los nervios periféricos asociado con las lesiones de la médula espinal. La sensación de dolor se podría describir como calor, quemazón, dolor pulsátil, dolor fulgurante, dolor punzante, dolor agudo, espasmos, dolor continuo, hormigueo, entumecimiento y sensación de pinchazos. El dolor neuropático periférico y central podría estar también asociado con cambios de humor, alteraciones del sueño, fatiga (cansancio) y puede tener efecto sobre la actividad física y social como también sobre la calidad de vida en general.
- **Trastorno de ansiedad generalizada:** GAVANEURAL se utiliza en el tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada (TAG). Los síntomas del TAG consisten esencialmente en un cuadro de ansiedad y preocupación excesiva y prolongada que resulta difíciles de controlar, aun frente

DENVER FARMA S.A.  
Dr. Esteban Rossi  
Presidente

DENVER FARMA S.A.  
Dra. Mabel Rossi  
Co-Director Técnico



**DENVER FARMA**

**ORIGINAL**

6 1 3 2



a cuestiones cotidianas menores. El TAG también puede producir inquietud o sensación de excitación o nerviosismo, sentirse fatigado (cansado) fácilmente, tener dificultad para concentrarse o quedarse con la mente en blanco, irritabilidad, tensión muscular o alteración del sueño. Esto es diferente del estrés y tensiones de la vida cotidiana.

- **Fibromialgia:** GAVANEURAL se utiliza para el tratamiento de la fibromialgia, una afección caracterizada por dolor crónico en distintas regiones del cuerpo y un aumento de la sensibilidad al tacto o presión sobre las zonas dolorosas, especialmente sobre los músculos y las articulaciones. La fibromialgia suele acompañarse de síntomas tales como fatiga crónica, depresión, dificultades para dormir, y trastornos de la memoria, entre otros. El médico especialista en enfermedades reumáticas es quien habitualmente hace el diagnóstico de fibromialgia luego de descartar otros procesos reumáticos.

#### **Qué necesita saber antes de empezar a tomar GAVANEURAL**

**No tome GAVANEURAL si es alérgico a Pregabalina o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento.**

#### **Advertencias y precauciones.**

- Algunos pacientes tratados con Pregabalina han notificado síntomas compatibles con una reacción alérgica. Las reacciones alérgicas vinculadas a la Pregabalina pueden ser a veces graves y poner en riesgo la vida. Los síntomas de una reacción alérgica a la Pregabalina incluyen hinchazón de la cara, los labios, la lengua y la garganta, dificultad para respirar, así como aparición de erupción cutánea difusa. Si usted experimenta alguno de estos síntomas, debe acudir inmediatamente a su médico.
- El tratamiento con Pregabalina se ha asociado con mareos y somnolencia, lo que podría aumentar los casos de lesiones accidentales (caídas) en pacientes de edad avanzada. Por lo tanto, usted debe tener precaución hasta que se familiarice con los efectos que puede tener el medicamento.
- El tratamiento con Pregabalina puede causar visión borrosa, pérdida de visión u otros cambios en la vista, muchos de ellos transitorios. Si experimenta cualquier alteración en su visión debe informar inmediatamente a su médico.
- Aquellos pacientes diabéticos que aumenten de peso mientras toman GAVANEURAL pueden necesitar un cambio en sus medicamentos para la diabetes.
- Ciertos efectos adversos, como la somnolencia, pueden ser más frecuentes en los pacientes con lesión de la médula espinal ya que pueden estar tomando otros medicamentos, por ejemplo, para el dolor o la espasticidad (músculos tensos o rígidos), con efectos adversos similares a los de Pregabalina, de modo que la intensidad de estos efectos puede incrementarse cuando se toman conjuntamente.
- Se han notificado casos de insuficiencia cardíaca en algunos pacientes tratados con Pregabalina. La mayoría de ellos eran pacientes de edad avanzada con enfermedades cardiovasculares. **Antes de utilizar este medicamento, debe indicar a su médico si tiene antecedentes de enfermedad cardíaca.**
- Se han notificado casos de insuficiencia renal en algunos pacientes tratados con Pregabalina. Si durante el tratamiento con GAVANEURAL nota una disminución de su capacidad para orinar, debe informar a su médico ya que la interrupción del tratamiento puede mejorar esta situación.
- Un pequeño número de personas en tratamiento con antiepilépticos, tales como Pregabalina, han tenido pensamientos sobre hacerse daño a sí mismos o suicidarse. Si en cualquier momento usted presenta estos impulsos o pensamientos, **contacte con su médico inmediatamente**.

DENVER FARMA S.A  
Dr. Esteban Rossi  
Presidente

DENVER FARMA S.A  
Dra. Mabel Rossi  
Co-Director Técnico



**DENVER FARMA**

ORIGINAL

6 1 3 2



- Cuando GAVANEURAL se toma junto con otros medicamentos que pueden causar estreñimiento (como algunos tipos de medicamentos para el dolor) es posible que aparezcan problemas gastrointestinales (ej. estreñimiento o parálisis intestinal). Informe a su médico si sufre de estreñimiento, o si Usted es especialmente propenso a sufrir este problema.
- Antes de tomar este medicamento, debe indicar a su médico si tiene antecedentes de alcoholismo y/o de abuso o dependencia de cualquier droga. No tome una dosis mayor de la que le ha sido recetada.
- Se han notificado casos de convulsiones durante el tratamiento con Pregabalina o poco tiempo después de interrumpir el tratamiento con Pregabalina. Si Usted experimenta convulsiones, contáctese con su médico inmediatamente.
- Se han notificado casos de alteraciones o disminución de la función cerebral (encefalopatía) en algunos pacientes que estaban tomando Pregabalina y que presentaban otras enfermedades. Indique a su médico si tiene antecedentes de alguna enfermedad grave, incluyendo enfermedad hepática o renal.

#### Niños y adolescentes

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Pregabalina en niños y adolescentes menores de 18 años, por lo que GAVANEURAL no debe utilizarse en estos grupos.

#### Uso de GAVANEURAL con otros medicamentos

Antes de empezar a tomar GAVANEURAL informe a su médico o farmacéutico si está tomando otros medicamentos, o si ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento. GAVANEURAL y ciertos medicamentos pueden influenciarse entre sí (interacciones). Cuando se utiliza GAVANEURAL junto con determinados medicamentos pueden potenciarse las reacciones adversas observadas con ellos, incluyendo insuficiencia respiratoria y coma. El grado de mareos, somnolencia y disminución en la concentración puede aumentar si GAVANEURAL se toma junto con otros medicamentos que contengan:

Oxicodona – (utilizado como analgésico)

Lorazepam – (utilizado para tratar la ansiedad)

Alcohol

GAVANEURAL se puede tomar con anticonceptivos orales.

#### Toma de GAVANEURAL con los alimentos, bebidas y alcohol

Las cápsulas de GAVANEURAL se pueden tomar con y sin alimentos.

Se aconseja no tomar alcohol durante el tratamiento con GAVANEURAL.

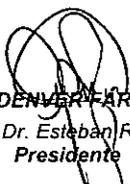
#### Embarazo y lactancia

Se desconoce si Pregabalina puede dañar al feto, por lo que no debe tomar GAVANEURAL durante el embarazo, a menos que su médico se lo haya indicado específicamente aun en esta condición. Durante el tratamiento con GAVANEURAL debe emplearse un método anticonceptivo eficaz en mujeres en edad fértil. Si está embarazada o en periodo de lactancia, si cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento. No se recomienda la lactancia materna mientras se esté tomando GAVANEURAL ya que se desconoce si GAVANEURAL puede pasar a la leche materna. Si se encuentra en período de lactancia materna, consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar cualquier medicamento.

#### Conducción y uso de máquinas

GAVANEURAL puede producir mareos, somnolencia y disminución de la concentración. No debe conducir, manejar maquinaria pesada ni practicar otras actividades potencialmente peligrosas hasta que se sepa si este medicamento afecta su capacidad para realizar estas actividades.

#### GAVANEURAL contiene lactosa

  
DENVER FARMA S.A.  
Dr. Esteban Rossi  
Presidente

  
DENVER FARMA S.A.  
Dra. Mabel Rossi  
Co-Director Técnico



6132

**DENVER FARMA**

ORIGINAL

Si conoce que padece intolerancia a ciertos azúcares o si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a la lactosa, consulte con él antes de tomar este medicamento.

### Cómo tomar GAVANEURAL

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte nuevamente a su médico o farmacéutico. Su médico determinará cuál es la dosis adecuada para usted. GAVANEURAL es exclusivamente para uso oral.

### Epilepsia, dolor neuropático periférico y central, trastorno de ansiedad generalizada y fibromialgia:

Tome el número de cápsulas que le haya indicado su médico.

La dosis, que ha sido ajustada para usted y su estado, estará generalmente entre 150 mg y 600 mg por día. Su médico le indicará que tome GAVANEURAL dos o tres veces al día. En el caso de la dosificación dos veces al día, tome GAVANEURAL una vez por la mañana y otra por la noche, aproximadamente a la misma hora todos los días. En el caso de la dosificación tres veces al día, tome GAVANEURAL por la mañana, al mediodía y por la noche, aproximadamente a la misma hora todos los días. Si estima que la acción de GAVANEURAL es demasiado fuerte o débil, comuníquese a su médico o farmacéutico. Si es usted un paciente de edad avanzada (de más de 65 años de edad), debe tomar GAVANEURAL de manera normal e igual que los pacientes de menor edad, excepto si tiene usted problemas en los riñones. Su médico puede prescribirle otro régimen de dosificación o dosis diferentes si usted tiene problemas en los riñones. Trague la cápsula entera con un vaso de agua. Continúe tomando GAVANEURAL hasta que su médico le diga que deje de tomarlo.

### Qué hacer si olvidó tomar GAVANEURAL

Es importante que tome las cápsulas de GAVANEURAL regularmente a la misma hora cada día. Si olvida tomar una dosis, tómela tan pronto como se acuerde a menos que sea el momento de la siguiente dosis. En ese caso, continúe con la siguiente dosis de forma normal. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

### Cómo interrumpir el tratamiento con GAVANEURAL

No deje de tomar GAVANEURAL a menos que su médico se lo indique. Si va a suspender el tratamiento, esto debe hacerse de forma gradual durante un lapso mínimo de una semana. Una vez finalizado el tratamiento con GAVANEURAL, tanto breve como prolongado, debe saber que puede experimentar ciertos efectos adversos resultantes de la suspensión de la toma del medicamento. Estos incluyen problemas de sueño, dolor de cabeza, náuseas, sensación de ansiedad, diarrea, síntomas gripales, convulsiones, nerviosismo, depresión, dolor, sudoración y mareo. Estos síntomas pueden aparecer con más frecuencia o gravedad si ha estado tomando GAVANEURAL durante un período más prolongado. Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

### Qué hacer si toma más GAVANEURAL del que debe

Llame a su médico o concurra inmediatamente al servicio de urgencias más cercano. Lleve el envase con las cápsulas de GAVANEURAL con usted. Como resultado de haber tomado más GAVANEURAL del que debiera, usted puede sentirse somnoliento, confuso, agitado, o inquieto.

Ante la eventualidad de una sobredosis concurrir al Hospital más cercano o comunicarse a los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/4962-2247

Hospital A. Posadas (011) 4658-7777/4654-6648.

### Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, GAVANEURAL puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufren.

Los efectos adversos muy frecuentes que pueden afectar a más de 1 persona de cada 10 son:

DENVER FARMA S.A.  
Dr. Esteban Rossi  
Presidente

DENVER FARMA S.A.  
Dra. Mabel Rossi  
Co-Director Técnico



**DENVER FARMA**

ORIGINAL

6132



- Mareo, somnolencia, dolor de cabeza.

**Los efectos adversos frecuentes que pueden afectar a más de 1 persona de cada 100 son:**

- Aumento del apetito.
- Sensación de euforia, confusión, desorientación, disminución del apetito sexual, irritabilidad
- Alteración de la atención, torpeza de movimiento, deterioro o pérdida de la memoria, temblores, dificultad para hablar, sensación de hormigueo, entumecimiento, sedación.
- Letargo, insomnio, fatiga, sensaciones anormales.
- Visión borrosa, visión doble.
- Vértigo, problemas de equilibrio, caídas.
- Boca seca, estreñimiento, vómitos, flatulencia, diarrea, náuseas, abdomen hinchado.
- Dificultad en la erección.
- Hinchazón del cuerpo incluyendo las extremidades.
- Sensación de embriaguez, alteraciones del modo de andar.
- Aumento de peso.
- Calambre muscular, dolor en las articulaciones, dolor de espalda, dolor en las extremidades.
- Dolor de garganta.

**Los efectos adversos poco frecuentes que pueden afectar a más de 1 persona de cada 1.000 son:**

- Pérdida del apetito, pérdida de peso, bajos niveles de azúcar, altos niveles de azúcar en sangre
- Cambio en la percepción de sí mismo, inquietud, depresión, agitación, cambios del estado de ánimo, dificultad para encontrar palabras, alucinaciones, sueños extraños, crisis de angustia, apatía, agresividad, estado de ánimo elevado, deterioro mental, dificultad para pensar, aumento del apetito sexual, problemas en las relaciones sexuales incluyendo incapacidad para alcanzar el clímax y retraso en la eyaculación.
- Cambios en la vista, movimientos no habituales de los ojos, cambios en la visión incluyendo visión en túnel, destellos de luz, movimientos espasmódicos, reflejos disminuidos, hiperactividad, mareos al permanecer de pie, piel sensible, pérdida del gusto, sensación de quemazón, temblor al moverse, disminución de la consciencia, pérdida de la consciencia, desmayos, aumento de la sensibilidad a los ruidos, malestar general.
- Sequedad de ojos, hinchazón de ojos, dolor de ojos, ojos fatigados, ojos llorosos, irritación de los ojos.
- Alteraciones del ritmo del corazón, aumento de la frecuencia de los latidos, tensión arterial baja, tensión arterial elevada, cambios en la percepción de los latidos del corazón, insuficiencia cardíaca
- Rubor, sofocos
- Dificultad al respirar, sequedad nasal, congestión nasal.
- Aumento de la producción de saliva, ardores, entumecimiento alrededor de la boca.
- Sudoración, erupción, escalofríos, fiebre.
- Espasmos musculares, hinchazón de las articulaciones, rigidez muscular, dolor incluyendo dolor muscular, dolor de cuello.
- Dolor de mama.
- Dificultad o dolor al orinar, incapacidad para contener la orina.
- Debilidad, sed, opresión en el pecho.
- Cambios en los resultados de los análisis de sangre y hepáticos (creatinfosfoquinasa elevada en sangre, alanina aminotransferasa elevada, aspartato aminotransferasa elevada, recuento

DENVER FARMA S.A.  
Dr. Esteban Rossi  
Presidente

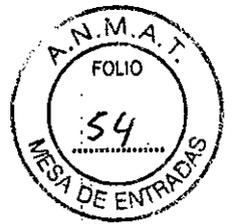
DENVER FARMA S.A.  
Dra. Mabel Rossi  
Co-Director Técnico



DENVER FARMA

ORIGINAL

6132



disminuido de plaquetas, neutropenia, aumento de creatinina en sangre, disminución del potasio en sangre).

- Hipersensibilidad, hinchazón de la cara, picazón, urticaria, goteo nasal, sangrado de nariz, tos, ronquidos.
- Periodos menstruales dolorosos.
- Sensación de frío en manos y pies.

**Los efectos adversos raros que pueden afectar a menos de 1 persona de cada 1.000 son:**

- Alteración del olfato, visión oscilante, alteración de la percepción de profundidad, visión de luces brillantes, pérdida de agudeza visual.
- Pupilas dilatadas, estrabismo.
- Sudor frío, opresión de garganta, hinchazón de la lengua.
- Inflamación del páncreas.
- Dificultad al tragar.
- Movilidad lenta o reducida del cuerpo.
- Dificultad para escribir correctamente.
- Aumento de líquido en la zona del abdomen.
- Líquido en los pulmones.
- Convulsiones.
- Cambios en el electrocardiograma (ECG) que corresponden a alteraciones del ritmo del corazón.
- Daño muscular
- Secreción de leche, crecimiento anormal de las mamas, aumento del tamaño de las mamas en hombres (ginecomastia).
- Interrupción del periodo menstrual.
- Insuficiencia renal, reducción de la cantidad de orina, retención de orina.
- Disminución en el recuento de glóbulos blancos.
- Trastornos de conducta.
- Reacciones alérgicas (que pueden incluir dificultad para respirar, inflamación de los ojos (queratitis), y una reacción cutánea grave caracterizada por erupción, ampollas, descamación de la piel y dolor).

**Si usted experimenta hinchazón en la cara o en la lengua, o si su piel enrojece y presenta ampollas o descamación, debe solicitar inmediatamente asistencia médica.**

Ciertos efectos adversos, como la somnolencia, pueden ser más frecuentes en los pacientes con lesión de la médula espinal que están tomando medicamentos para tratar el dolor o la espasticidad (músculos tensos o rígidos) con efectos adversos similares a los de Pregabalina, de modo que la intensidad de estos efectos adversos puede incrementarse cuando dichos medicamentos se tomen conjuntamente con GAVANEURAL.

Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Notificación de los efectos adversos:

*Ante cualquier inconveniente con el producto Usted puede:*

-comunicarse al 4756-5436 o a la Página Web de Denver Farma: [www.denverfarma.com.ar](http://www.denverfarma.com.ar)

-llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

### Como se debe conservar GAVANEURAL

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

DENVER FARMA S.A

Dr. Esteban Rossi  
Presidente

DENVER FARMA S.A

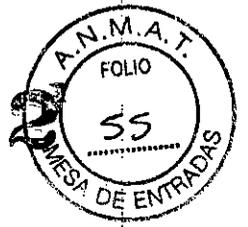
~~Dra. Mabel Rossi~~  
Co-Director Técnico



**DENVER FARMA**

ORIGINAL

6 1 3 2



No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase.  
Conservar a temperatura ambiente menor a 30°C.

**Presentaciones de GAVANEURAL**

GAVANEURAL 25 mg: se presenta en envases que contienen 7, 10, 14, 20, 28, 30, 56, 60, 100 y 500 cápsulas, siendo las dos últimas para uso hospitalario exclusivo.

GAVANEURAL 75 mg: se presenta en envases que contienen 7, 10, 14, 20, 28, 30, 56, 60, 100 y 500 cápsulas, siendo las dos últimas para uso hospitalario exclusivo.

GAVANEURAL 150 mg: se presenta en envases que contienen 7, 10, 14, 20, 28, 30, 56, 60, 100 y 500 cápsulas, siendo las dos últimas para uso hospitalario exclusivo.

**MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

*"Este medicamento debe ser utilizado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica."*

Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 57290

**DENVER FARMA S. A.**

Natalio Querido 2285 (1605) Munro, Bs. As.

Elaborado en su planta de manufactura, Centro Industrial Garín.

Director Técnico: José Luis Tombazzi.-Farmacéutico-

DENVER FARMA S.A  
Dr. Esteban Rossi  
Presidente

DENVER FARMA S.A  
Dra. Mabel Rossi  
Co-Director Técnico