



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Disposición

Número:

Referencia: EX-2019-15785631-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2019-15785631-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma GADOR S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada GAVIN 25 – GAVIN 50 – GAVIN 75 – GAVIN 100 – GAVIN 150 – GAVIN 200 – GAVIN 225 – GAVIN 300 / PREGABALINA Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS DURAS, PREGABALINA 25 mg – PREGABALINA 50 mg – PREGABALINA 75 mg – PREGABALINA 100 mg – PREGABALINA 150 mg – PREGABALINA 200 mg – PREGABALINA 225 mg, respectivamente; GAVIN 75 / PREGABALINA, COMPRIMIDOS BIRANURADOS, PREGABALINA 75 mg; aprobada por Certificado N° 54.246.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma GADOR S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada GAVIN 25 – GAVIN 50 – GAVIN 75 – GAVIN 100 – GAVIN 150 – GAVIN 200 – GAVIN 225 – GAVIN 300 / PREGABALINA Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS DURAS, PREGABALINA 25 mg – PREGABALINA 50 mg – PREGABALINA 75 mg – PREGABALINA 100 mg – PREGABALINA 150 mg – PREGABALINA 200 mg – PREGABALINA 225 mg, respectivamente; GAVIN 75 / PREGABALINA, COMPRIMIDOS BIRANURADOS, PREGABALINA 75 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2019-61923187-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2019-61923521-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 54.246, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2019-15785631-APN-DGA#ANMAT

Digitally signed by BELLOSO Waldo Horacio
Date: 2019.08.29 09:14:02 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, cn=AR,
ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA,
serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.08.29 09:14:08 -0300'

ORIGINAL



PROYECTO DE PROSPECTO PROPUESTO

GAVIN® 25, 50, 75, 100, 150, 200, 225 y 300
PREGABALINA 25, 50, 75, 100, 150, 200, 225 y 300 mg
Cápsulas duras

GAVIN® 75
PREGABALINA 75 mg
Comprimidos birranurados

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina


COMPOSICIÓN

Cada cápsula dura de GAVIN® 25 contiene:

Pregabalina	25,000 mg
Starcap 1500®	67,5 mg
Lauril sulfato de sodio	0,500 mg
Talco.....	2,000 mg
Almidón Pregelatinizado 1500	4 mg
Anhídrido silícico coloidal.....	0,500 mg
Estearato de magnesio vegetal	0,500 mg

Cada cápsula dura de GAVIN® 50 contiene:

Pregabalina	50,000 mg
Starcap 1500®	38,5 mg
Lauril sulfato de sodio	0,500 mg
Talco.....	2,000 mg
Anhídrido silícico coloidal.....	0,500 mg
Estearato de magnesio vegetal	0,500 mg
Almidón pregelatinizado	8 mg


Gador S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713


IF-2019-16135731-AR-AR-BGA#ANMAT
Nestor M. BGA
Co-Director Técnico
Mat. N° 11.889



Cada cápsula dura de GAVIN® 75 contiene:

Pregabalina	75,000 mg
Starcap 1500®	9,500 mg
Lauril sulfato de sodio	0,500 mg
Talco.....	2,000 mg
Anhidrido silícico coloidal.....	0,500 mg
Almidón pregelatinizado 1500	12,000 mg
Estearato de magnesio vegetal	0,500 mg

Cada cápsula dura de GAVIN® 100 contiene:

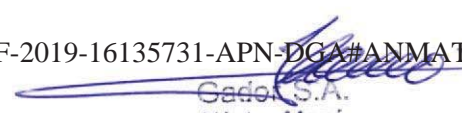
Pregabalina	100,000 mg
Starcap 1500®	93,000 mg
Lauril sulfato de sodio	1,000 mg
Talco.....	4,000 mg
Anhidrido silícico coloidal.....	1,000 mg
Estearato de magnesio vegetal	1,000 mg

Cada cápsula dura de GAVIN® 150 contiene:

Pregabalina	150,000 mg
Starcap 1500®	19,000 mg
Lauril sulfato de sodio	1,000 mg
Talco.....	4,000 mg
Almidón pregelatinizado 1500	24,000 mg
Anhidrido silícico coloidal.....	1,000 mg
Estearato de magnesio vegetal	1,000 mg


Gador S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713

IF-2019-16135731-APN-DGA#ANMAT


Gador S.A.
Néstor Manó
Co-Director Técnico
Mat. N° 11.889



Cada cápsula dura de GAVIN® 200 contiene:


Pregabalina	200,000 mg
Starcap 1500®	154,500 mg
Lauril sulfato de sodio	2,000 mg
Talco.....	8,000 mg
Almidón Pregelatinizado 1500	31,500 mg
Anhídrido silícico coloidal.....	2,000 mg
Estearato de magnesio vegetal	2,000 mg


Cada cápsula dura de GAVIN® 225 contiene:

Pregabalina	225,000 mg
Starcap 1500®	131,000 mg
Lauril sulfato de sodio	2,000 mg
Talco.....	8,000 mg
Almidón Pregelatinizado 1500	30,000 mg
Anhídrido silícico coloidal.....	2,000 mg
Estearato de magnesio vegetal	2,000 mg

Cada cápsula dura de GAVIN® 300 contiene:

Pregabalina	300,000 mg
Starcap 1500®	38,000 mg
Lauril sulfato de sodio	2,000 mg
Talco.....	8,000 mg
Almidón pregelatinizado 1500	48,000 mg
Anhídrido silícico coloidal.....	2,000 mg


Gador S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713

IF-2019-16135731-APN-DEGA-ANMAT

Néstor Manó
Co-Director Técnico
Mat. N° 11.889
Página 157 de 386



Estearato de magnesio vegetal 2,000 mg

Cada comprimido birranurado de Gavin® 75 contiene:

Pregabalina 75,000 mg
Lauril sulfato de sodio 0,500 mg
Dióxido de silicio coloidal 1,825 mg
Almidón pregelatinizado 12 mg
Talco 2 mg
Starcap® 1500 9,500 mg
Estearato de magnesio 11,10 mg
Celulosa microcristalina PH 102 407,475 mg
Croscarmelosa sódica 10,600 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antiepiléptico. Antineurálgico

INDICACIONES

Epilepsia: GAVIN® está indicado como terapia adjunta de las crisis parciales con o sin generalización secundaria, en pacientes a partir de los 4 años de edad.

Dolor neuropático periférico: GAVIN® está indicado en el tratamiento del dolor neuropático asociado a neuropatía diabética periférica y Neuralgia posherpética en adultos.

Dolor neuropático central: GAVIN® está indicado en el tratamiento del dolor neuropático asociado a una lesión en la médula espinal, en adultos.

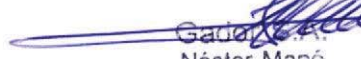
Trastorno de ansiedad generalizada: GAVIN® está indicado en el tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada (TAG), en adultos.

Fibromialgias: GAVIN® está indicado en el tratamiento de fibromialgias, en adultos.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA


Gador S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713

IF-2019-16135731-APN-DCA#ANMAT


Néstor Manó
Director Técnico
Mat. N° 11.889



El principio activo, pregabalina, es un análogo del ácido gamma-aminobutírico (ácido (S)-3-(aminometil)-5-metilhexanoico). La pregabalina se une en el Sistema Nervioso Central a la proteína $\alpha 2-\delta$, una subunidad auxiliar de los canales de calcio voltaje dependientes, desplazando potencialmente a [3H]-gabapentina.

FARMACOCINÉTICA

Los parámetros farmacocinéticos de pregabalina en el estado estacionario son similares en voluntarios sanos, pacientes con epilepsia recibiendo fármacos antiepilépticos y pacientes con dolor crónico.


Absorción: La pregabalina se absorbe rápidamente cuando se administra en ayunas, alcanzando concentraciones plasmáticas máximas una hora después de la administración de dosis única o dosis múltiples. La biodisponibilidad oral de pregabalina es independiente de la dosis, y aproximadamente es $\geq 90\%$. Con la administración repetida, el estado estacionario se alcanza en 24 a 48 horas posteriores. La velocidad de absorción de pregabalina disminuye cuando se administra con alimentos, produciéndose un descenso en la C_{max} de aproximadamente un 25-30% y un retraso en el t_{max} de aproximadamente 2,5 horas. Sin embargo, la administración de pregabalina junto con alimentos no tiene ningún efecto clínicamente significativo sobre el grado de absorción de pregabalina.

Distribución: En estudios preclínicos, se ha observado que la pregabalina atraviesa la barrera hematoencefálica en ratones, ratas y monos; y que atraviesa la placenta y está presente en la leche, en ratas. En humanos, tras la administración oral de pregabalina, el volumen de distribución aparente 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. Seguido a una dosis de pregabalina marcada radioactivamente, aproximadamente el 98% de la dosis administrada fue recuperada en orina como pregabalina inalterada. El principal metabolito encontrado en la orina, el derivado N-metilado de pregabalina, representó el 0,9% de la dosis.

Eliminación: La pregabalina se elimina del sistema circulatorio principalmente mediante excreción


Gador S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713

IF-2019-16135731-APN-DGA#ANMAT

Gador S.A.
Néstor Manó
Cod. Director Técnico
Mat. N° 11.839



renal como fármaco inalterado. La vida media de eliminación es de 6,3 horas, en sujetos con función renal normal. El clearance plasmático y renal de pregabalina son directamente proporcionales al clearance de creatinina (Ver *Alteración de la función renal*).

Es necesario un ajuste de la dosis en pacientes con la función renal alterada o en hemodiálisis (Ver *POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN*, Tabla 2).

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 tal motivo, no es necesario monitorear rutinariamente las concentraciones plasmáticas de pregabalina.


Farmacocinética en grupos especiales de pacientes

Pacientes con alteración de la función renal: El clearance de pregabalina es directamente proporcional al clearance de creatinina. Es necesario una disminución de la dosis en pacientes con insuficiencia renal. Además, la pregabalina es removida efectivamente del plasma mediante hemodiálisis. Luego de una sesión de hemodiálisis de 4 horas, las concentraciones plasmáticas de pregabalina se reducen aproximadamente al 50%. En estos pacientes, debe darse una dosis complementaria tras la hemodiálisis (Ver *POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN*, tabla 2).

Pacientes con alteración de la función hepática: No se han llevado a cabo estudios de farmacocinética específicos en pacientes con la función hepática alterada. Puesto que la pregabalina no sufre un metabolismo significativo y se excreta mayoritariamente como fármaco inalterado en orina, no es previsible que una alteración de la función hepática altere de forma significativa las concentraciones plasmáticas de pregabalina.

Ancianos (mayores de 65 años): El 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 (Ver *POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN*, Tabla 2).


Gador S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713

IF-2019-16135731-APN-DOCA/ANMAT

Gador S.A.
Néstor Manó
Co-Director Técnico
Mat. N° 11.839
Página 160 de 386

Pacientes Pediátricos (4 a menos de 17 años de edad): Se evaluó la farmacocinética de pregabalina en pacientes con crisis convulsivas de inicio parcial con dosis de 2,5, 5, 10 y 15/mg/kg/día después de la administración oral de dosis únicas y múltiples de pregabalina. Después de la administración oral, la pregabalina alcanza su concentración plasmática máxima en 0,5 – 2 horas en ayunas. Tanto el clearance aparente (CL/F) como el volumen aparente de distribución aumentan a medida que aumenta el peso corporal. Para alcanzar exposiciones de pregabalina en pacientes pediátricos de 4 a menos de 17 años de edad similares a las observadas en adultos tratados por convulsiones de inicio parcial en dosis eficaces es necesario un régimen de administración basado en el peso. El t1/2 medio es de 3 a 4 horas en sujetos pediátricos de hasta 6 años de edad, y de 4 a 6 horas en pacientes de 7 años y mayores. La CL/F de la pregabalina es casi proporcional a la Clcr (ml/min). La relación es similar en los sujetos pediátricos y adultos. Cuando se normaliza por peso corporal, la CL/F (ml/min/kg) en sujetos pediátricos que pesan menos de 30 kg es de aproximadamente un 40% superior en comparación con los sujetos que pesan 30 kg o más ((ver *POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN*)).


POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

GAVIN® se puede tomar con o sin alimentos. El rango de dosis es de 150 a 600 mg al día, dividiendo su administración en dos o tres tomas.

El comprimido birranurado de GAVIN® 75, posibilita que el mismo se corte en 3 fragmentos de 25 mg cada uno.

Epilepsia: El tratamiento con pregabalina se puede iniciar con una dosis de 150 mg al día, dividida en dos o tres veces. Acorde a la respuesta y tolerabilidad individual de cada paciente, la dosis se puede incrementar a 300 mg al día, después de una semana. La dosis máxima que se puede alcanzar, después de una semana adicional, es de 600 mg al día.

La dosis recomendada para pacientes adultos y pacientes pediátricos de 4 y más años de edad se presenta en la Tabla 1. Administrar la dosis diaria total por vía oral en dos o tres dosis divididas. En pacientes pediátricos de 4 y más años de edad, el régimen recomendado de administración depende


Gador S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713

IF-2019-16135731-APN-DGA#ANMAT


Gador S.A.
Néstor Manó
Sr. Director Técnico
Mat. N° 11.889


del peso corporal. En base a la respuesta clínica y a la tolerabilidad, la dosis podrá incrementándose en forma aproximadamente semanal

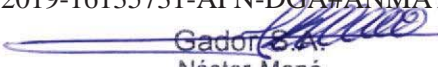
Tabla 1: Posología Recomendada para Adultos y Pacientes Pediátricos de 4 y Más Años de Edad

Edad y Peso	Dosis Inicial Recomendada (administrar en dos o tres dosis divididas)	Dosis Máxima Recomendada (administrar en dos o tres dosis divididas)
Adultos (17 o más años de edad)	150 mg/día	600 mg/día
Pacientes pediátricos que pesan 30 kg o más	2,5 mg/kg/día	10 mg/kg/día (sin exceder los 600 mg/día)
Pacientes pediátricos que pesan de 11 kg a menos de 30 kg	3,5 mg/kg/día	14 mg/kg/día

Tanto el perfil de eficacia como de eventos adversos de pregabalina demostró estar relacionado con la dosis. El efecto de la velocidad de escalonamiento de la dosis sobre la tolerabilidad de pregabalina no se ha investigado formalmente. La eficacia de pregabalina como medicamento adjunto en pacientes que toman gabapentina no se ha evaluado en estudios controlados. Por lo tanto, no se pueden formular recomendaciones posológicas para el empleo de pregabalina con gabapentina.

Dolor neuropático periférico: El tratamiento con pregabalina se puede comenzar con una dosis de 150 mg/día, dividida en dos o tres veces. Acorde a la respuesta y tolerabilidad individual de cada paciente, la dosificación se puede incrementar hasta 300 mg al día, en pacientes con un clearance de creatinina de por lo menos 60 ml/min, después de un intervalo de 1 semana. Los pacientes que no presentan mejoría del dolor luego de 2 a 4 semanas de tratamiento con 300 mg/día, puede aumentarse la dosis a 600 mg/día. Tomando en cuenta las reacciones adversas dependientes de la dosis y la mayor tasa de suspensión del tratamiento por reacciones adversas, reservar las dosis superiores a 300 mg/día para aquellos pacientes que presenten dolor continuo y toleren bien 300 mg


Gador S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713

IF-2019-16135731-APN-DGA#ANMAT

Gador S.A.
Néstor Manó
Co-Director Técnico
Mat. N° 11.839



al día.

Dolor neuropático central: El rango posológico recomendado de GAVIN® es de 150 a 600 mg/día. La dosis inicial recomendada es de 75 mg dos veces al día (150 mg/día). La dosis podrá aumentarse a 150 mg dos veces al día (300 mg/día) en el curso de 1 semana, según su eficacia y tolerabilidad. Los pacientes que no obtengan suficiente alivio del dolor después de 2 a 3 semanas de tratamiento con 150 mg dos veces al día, y que presenten buena tolerancia a la medicación, podrán tratarse con hasta 300 mg dos veces al día.

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


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

Fibromialgia: La dosis recomendada es de 300 a 450 mg al día. La dosis de inicio debería ser de 150 mg/día dividida en dos veces y a la semana podría incrementarse a 300 mg/día dividida en dos veces. En los pacientes que no tuvieron la respuesta esperada, podría incrementarse la dosis a 450 mg/día, dividida en dos veces.

Interrupción del tratamiento con pregabalina: De acuerdo con la práctica clínica actual, si se tiene que interrumpir el tratamiento con pregabalina se deberá hacer de forma gradual durante un periodo mínimo de 1 semana independientemente de la indicación.

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 *FARMACOCINÉTICA, Alteración de la función renal*), la reducción de la dosis en pacientes con la función renal alterada se deberá realizar de forma individualizada de acuerdo al clearance de creatinina (Clcr), tal y como se indica en la Tabla 2, que se ha determinado usando la fórmula siguiente:


Gador S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713

IF-2019-16135731-APN-DGA#ANMAT

Gador S.A.
Néstor Manó
Co-Director Técnico
Mat. N° 11.889

$$\text{Clcr} = \frac{[140 - \text{edad (años)}] \times \text{peso (kg)}}{72 \times \text{creatinina sérica (mg/dl)}} \quad (\times 0,85 \text{ para pacientes mujeres})$$

La pregabalina se elimina del plasma en 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 (Ver Tabla 2).

Tabla 2. Ajuste de dosis de pregabalina de acuerdo a la función renal

Clearance de Creatinina (Clcr) (ml/min)	Dosis Diaria Total de Pregabalina (mg/día)*				Régimen Posológico
	150	300	450	600	
Mayor o igual a 60	150	300	450	600	DVD o TVD
30-60	75	150	225	300	DVD o TVD
15-30	25-50	75	100-150	150	UVD o DVD
Menos de 15	25	25-50	50-75	75	UVD
Dosis complementaria después de la hemodiálisis (mg)**					
Pacientes en el régimen de 25 mg UVD: tomar una dosis complementaria de 25 mg o 50 mg					
Pacientes en el régimen de 25-50 mg UVD: tomar una dosis complementaria de 50 mg o 75 mg					
Pacientes en el régimen de 50-75 mg UVD: tomar una dosis complementaria de 75 mg o 100 mg					
Pacientes en el régimen de 75 mg UVD: tomar una dosis complementaria de 100 mg o 150 mg					

TVD = Tres veces al día

DVD = Dos veces al día

UVD = Una vez al día

* La dosis diaria total (mg/día) se debe dividir en cantidad de tomas indicadas 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 ancianos (mayores de 65 años de edad): Los pacientes ancianos pueden precisar una reducción de la dosis de pregabalina debido a la disminución de la función renal (véase *Pacientes con alteración de la función renal*).

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. Ha habido casos de angioedema y

de reacciones de hipersensibilidad en pacientes tratados con pregabalina (Ver *PRECAUCIONES*).

ADVERTENCIAS

Comportamiento e ideación suicida:

Resultados de un estudio sugieren un aumento del riesgo de ideas o comportamiento suicidas en los pacientes tratados con drogas antiepilépticas (DAEs).

Se realizó una evaluación de 199 estudios clínicos controlados, para evaluar la incidencia de comportamiento e ideación suicida en pacientes con tratamiento con DAEs (11 diferentes drogas antiepilépticas). Estos estudios evaluaron la eficacia de diferentes drogas antiepilépticas en tratamiento de epilepsia y alteraciones psiquiátricas (trastorno bipolar, depresión y ansiedad) y otras condiciones.

Los pacientes aleatorizados a algunas de las drogas antiepilépticas tuvieron casi el doble del riesgo de tener ideación o comportamiento suicida comparado con los pacientes aleatorizados al grupo placebo (riesgo relativo ajustado 1.8, 95% IC; 1.2, 2.7).

El número de casos de suicidio dentro de estos estudios es muy pequeño para permitir estimar cualquier conclusión sobre el efecto de las DAEs sobre el suicidio consumado.

Las indicaciones para las cuales se prescriben DAEs comprenden patologías que en si mismas se asocian a un riesgo creciente de morbilidad y mortalidad, de ideas y de comportamiento suicida. Los pacientes, sus cuidadores y las familias deben ser informados del potencial aumento de riesgo de tener ideas y comportamientos suicidas y se debe aconsejar sobre la necesidad de estar alerta ante la aparición o el empeoramiento de los síntomas de depresión, cualquier cambio inusual en humor o comportamiento, o la aparición de ideas y comportamientos suicidas.


PRECAUCIONES

Discontinuación abrupta:

Con respecto a la interrupción del tratamiento de pregabalina, como con otros antiepilépticos, debería disminuirse la dosis gradualmente (mínimo durante 1 semana), para minimizar el potencial


Gador S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713

IF-2019-16135731-APN-DGA#ANMAT


Gador S.A.
Néstor Manó
Co-Director Técnico
Mat. N° 11.889



incremento de la frecuencia de las crisis en pacientes epilépticos.

Después de una interrupción abrupta de la medicación, en algunos pacientes se han observado los siguientes síntomas: insomnio, dolor de cabeza, hiperhidrosis, ansiedad, náuseas y diarrea. Se debe informar al paciente sobre esto al inicio del tratamiento.

Edema periférico:

El tratamiento con pregabalina puede causar edema periférico. En ensayos a corto plazo en pacientes sin enfermedad cardíaca o vascular periférica clínicamente significativa, no hubo asociación aparente entre edema periférico y complicaciones cardiovasculares tales como hipertensión o insuficiencia cardíaca congestiva. El edema periférico no se asoció con variaciones en los valores de laboratorio que sugiriesen un deterioro de la función renal o hepática. Debido a la existencia de datos limitados en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva grave (clase III o IV), pregabalina debe utilizarse con precaución en este tipo de pacientes.

Angioedema:


Se han reportado post-comercialización, casos de angioedema durante el tratamiento con pregabalina. Los síntomas específicos incluyen tumefacción de la cara, boca (lengua, labios y encías) y cuello (garganta y laringe). GAVIN® debería ser discontinuado inmediatamente en pacientes con dichos síntomas. Tener precaución en pacientes que presentaron un episodio previo de angioedema. Además los pacientes que estén tomando otros medicamentos asociados a angioedema (Ej. Inhibidores de la ECA) pueden presentar mayor riesgo de desarrollar un angioedema.

Hipersensibilidad:

Hubo reportes post-marketing de hipersensibilidad en pacientes que comenzaron tratamiento con pregabalina. Las reacciones adversas fueron: rash, enrojecimiento de la piel, ampollas, urticaria, disnea y sibilancias. GAVIN® debería ser discontinuado inmediatamente en pacientes con dichos síntomas.

Dolor neuropático central:


Gador S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713

IF-2019-16135731-APN-DGA#ANMAT

Gador S.A.
Néstor Manó
Co-Director Técnico
Mat. N° 11.889



En el tratamiento del dolor neuropático central debido a lesión de la médula espinal se incrementó la incidencia de efectos adversos en general, efectos adversos a nivel del SNC y especialmente somnolencia. Esto puede atribuirse a un efecto aditivo debido a la medicación concomitante (ej. agentes antiespasmódicos) necesaria para esta patología. Este hecho debe tenerse en cuenta cuando se prescriba pregabalina en estos casos.


Aumento de peso:

El tratamiento con pregabalina puede causar ganancia de peso. En estudios clínicos de hasta 14 semanas, se observó un aumento del 7% o más con respecto al peso basal, en el 9% de los pacientes tratados con pregabalina y 2% de los pacientes tratados con placebo. El aumento de peso con pregabalina parece estar relacionado con la dosis y duración del tratamiento, pero no con el sexo, edad e índice de masa corporal. Tampoco estuvo asociado con cambios clínicos importantes en la tensión arterial ni eventos cardiovasculares. En pacientes diabéticos se observó un aumento de peso promedio de 1,6 kg en pacientes tratados con pregabalina versus 0,3% en pacientes tratados con placebo. En una cohorte de 333 pacientes diabéticos que recibieron pregabalina durante 2 años el aumento promedio de peso fue de 5,2 Kg. El tratamiento con pregabalina no pareció estar asociado a una pérdida del control de la glucemia según valores de HbA_{1c}. De acuerdo a la práctica clínica actual, ciertos pacientes diabéticos que ganen peso durante el tratamiento con pregabalina, pueden precisar un ajuste de la medicación hipoglucemiante.

Efectos oftalmológicos:

En estudios controlados, 7% de los pacientes adultos tratados con pregabalina y 2% de los pacientes tratados con placebo reportaron visión borrosa, la cual en la mayoría de los casos resolvió con la continuación del tratamiento. Menos del 1% de los pacientes suspendieron el tratamiento con pregabalina debido a eventos relacionados con la visión (principalmente visión borrosa). En 3600 pacientes a los que se les realizó pruebas oftalmológicas, se observó: reducción de la agudeza visual en el 7% de los pacientes tratados con pregabalina y 5% con placebo, cambios en el campo visual en el 13% de los pacientes tratados con pregabalina y 12% con placebo, y cambios en el


Gador S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713

IF-2019-16135731-APN-DGA#ANMAT

Gador S.A.
Néstor Manó
Co-Director Técnico
Mat. N° 11.889
Página 167 de 386

fondo de ojo en el 2% de los pacientes tratados con pregabalina y 2% con placebo. La significancia clínica de estos encuentros es desconocida. Debería informarse a los pacientes que si ocurre algún cambio en su visión notifique a su médico. Si los trastornos visuales persisten, considerar la posibilidad de realizar más evaluaciones. En aquellos pacientes que ya estén bajo supervisión rutinaria por afecciones oculares, considerar la práctica de evaluaciones oftalmológicas más frecuentes.

Elevación de la enzima CPK:

En estudios controlados realizados en diferentes poblaciones de pacientes adultos, se encontró que el 1,5% de los pacientes tratados con pregabalina y el 0,7% de los tratados con placebo elevaron la enzima CPK tres veces el límite superior de su valor normal. Tres pacientes tratados con pregabalina reportaron rabdomiólisis. Los 3 pacientes tenían factores documentados que podrían haber causado o contribuido a dicho evento. Los médicos deberían instruir a sus pacientes que reporten inmediatamente si padecen dolor muscular inexplicable, sensibilidad al tacto o debilidad, particularmente si estos síntomas son acompañados de fiebre o malestar general. Pregabalina debería ser discontinuada si se diagnostica miopatía o elevación marcada de la CPK.

Descenso de plaquetas:

En estudios clínicos controlados, el 3% de los pacientes adultos tratados con pregabalina y 2% de los pacientes tratados con placebo tuvieron un descenso clínicamente significativo de las plaquetas, definido como el 20% por debajo del valor basal y $<150 \times 10^3/\mu\text{L}$. Un solo paciente presentó trombocitopenia severa con un recuento de plaquetas inferior a $20 \times 10^3/\mu\text{L}$. Esto no estuvo asociado con un incremento de hemorragias.

Prolongación del intervalo PR:

En el análisis de los datos de electrocardiogramas realizados en los estudios clínicos, se observó que la mayor prolongación del intervalo PR fue de 3-6 msec con dosis de pregabalina ≥ 300 mg/día. Esto no fue asociado con un aumento del riesgo de prolongación del PR $\geq 25\%$ desde el basal, un porcentaje incrementado de pacientes en tratamiento con PR >200 msec o un aumento del riesgo de


Gador S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713

IE-2019-16135731-APN-DGAFANMAT

Gador S.A.
Néstor Manó
Co-Director Técnico
Página 168 de 386 N° 11.889

reacciones adversas de bloqueo auriculoventricular de segundo o tercer grado. Análisis de subgrupos no identifican un riesgo aumentado de prolongación del PR en pacientes que tienen el PR prolongado desde el inicio del tratamiento o en pacientes que están tratados con otras medicaciones que prolongan el PR. Este análisis no es definitivo debido al limitado número de pacientes.

Mareos y somnolencia:

El tratamiento con pregabalina se ha asociado a mareos y somnolencia, lo cual podría incrementar los casos de lesiones accidentales (caídas) en la población anciana. Por lo tanto, se debe aconsejar a los pacientes que tengan precaución hasta que se familiaricen con los efectos potenciales del fármaco.

Los mareos y somnolencia pueden afectar la capacidad para conducir o para utilizar máquinas. Se debe informar a los pacientes sobre esto.

En los estudios controlados con pregabalina en pacientes adultos, el 30% de los pacientes tratados con pregabalina presentó mareos en comparación con el 8% de los pacientes que recibieron placebo; el 23% de los pacientes tratados con pregabalina presentó somnolencia en comparación con el 8% de los que recibieron placebo. Los mareos y la somnolencia generalmente comenzaron poco después de haber iniciado el tratamiento y ocurrieron con mayor frecuencia con las dosis más altas. Mareos y somnolencia fueron las reacciones adversas que con mayor frecuencia obligaron al abandono de los estudios controlados (4% cada uno). En los pacientes tratados con pregabalina que informaron de estas reacciones adversas en los estudios controlados de corta duración, los mareos persistieron hasta la última dosis en el 30% de los pacientes y la somnolencia persistió hasta la última dosis en el 42% de los pacientes.


En un estudio controlado con pregabalina en pacientes pediátricos para el tratamiento de las crisis convulsivas de inicio parcial, la somnolencia se presentó en el 21% de los pacientes tratados con pregabalina en comparación con el 14% de los que recibieron placebo, y ocurrió con mayor frecuencia con las dosis más altas.

Potencial Tumorigénico:



Gador S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713

IF-2019-16135731-APN-DGA#ANMAT



Gador S.A.
Néstor Manó
Co-Director Técnico
Mat. N° 11.889



En estudios preclínicos estándar de carcinogenicidad de por vida in vivo con pregabalina, se identificó una incidencia sorprendentemente alta de hemangiosarcoma en dos cepas diferentes de ratones (ver *CARCINOGENESIS*). Se desconoce la importancia clínica de este hallazgo. La experiencia clínica con pregabalina previo a la comercialización no brinda medios directos para evaluar su potencial para inducir tumores en los seres humanos. En estudios clínicos realizados en diferentes poblaciones de pacientes, que incluyeron 6396 pacientes-años de exposición en pacientes mayores de 12 años de edad, se informaron tumores nuevos o agravamiento de tumores preexistentes en 57 pacientes. Sin conocimiento de la incidencia y recurrencia de base en poblaciones similares no tratadas con pregabalina, es imposible saber si la incidencia observada en estas cohortes se vio afectada o no por el tratamiento


Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Dado que la pregabalina se excreta principalmente inalterada en orina, experimenta un metabolismo insignificante en humanos (<2% de la dosis recuperada en orina en forma de metabolitos) y no se une a proteínas plasmáticas, es poco probable que sea afectada por interacciones farmacocinéticas con otras drogas.

Los estudios *in vitro* e *in vivo*, revelaron que es poco probable que pregabalina participe en interacciones farmacocinéticas relevantes desde el punto de vista clínico. Específicamente no hay interacciones farmacocinéticas entre pregabalina y los siguientes antiepilépticos: fenitoína, carbamazepina, ácido valproico, lamotrigina, fenobarbital y topiramato. Tampoco se espera que haya interacciones farmacocinéticas importantes entre pregabalina y los fármacos antiepilépticos comúnmente utilizados. El grado de absorción de la pregabalina no resultó afectado por la coadministración de gabapentina, si bien hubo una pequeña reducción en la tasa de absorción. Si bien no se observaron interacciones farmacocinéticas entre pregabalina y lorazepam, oxicodona o etanol, se detectaron efectos aditivos sobre las funciones cognitivas y motoras gruesas al administrarlos concomitantemente. El análisis farmacocinético de la población indicó que los antidiabéticos orales (gliburida, metformina), diuréticos (furosemida), insulina y tiagabina, no


Gador S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713

IF-2019-16135731-APN-DGA#ANMAT


Néstor Manó
Co-Director Técnico
Mat. N° 11.889

presentaban un efecto clínicamente importante sobre el clearance de pregabalina.

La administración de pregabalina junto con anticonceptivos orales como noretindrona y/o etinilestradiol, no influye en la farmacocinética en el estado de equilibrio de ninguna de estas sustancias.

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

Carcinogénesis, Mutagénesis, Daño a la Fertilidad

Carcinogénesis:

Se observó un aumento dependiente de la dosis en la incidencia de tumores vasculares malignos (hemangiosarcomas) en dos cepas de ratones (B6C3F1 y CD-1) que recibieron pregabalina (200, 1000 ó 5000 mg/kg) en la dieta durante dos años. La exposición plasmática (AUC) a la pregabalina en ratones que recibieron la dosis más baja que aumentó los hemangiosarcomas fue aproximadamente igual a la exposición humana a la dosis máxima recomendada (DMR) de 600 mg/día. No se estableció una dosis sin efecto para la inducción de hemangiosarcomas en ratones. No se observó evidencia de carcinogenicidad en dos estudios realizados con ratas Wistar después de la administración de pregabalina en la dieta durante dos años en dosis (50, 150 ó 450 mg/kg en machos y 100, 300 ó 900 mg/kg en hembras) asociadas con exposiciones plasmáticas en machos y hembras de hasta aproximadamente 14 y 24 veces, respectivamente, la exposición humana a la DMR.


Mutagénesis:

La pregabalina no fue mutagénica en bacterias ni en células de mamíferos in vitro, no fue clastogénica en sistemas de mamíferos in vitro e in vivo, ni indujo la síntesis de ADN no programada en hepatocitos de ratas o ratones

Daño a la Fertilidad:

En estudios de fertilidad en los que se administró pregabalina (50 a 2500 mg/kg) por vía oral a ratas macho antes y durante el apareamiento con hembras no tratadas, se observaron diferentes efectos


Gador S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713

IF-2019-16135731-APN-DC-ANMAT

Néstor Manó
Co-Director Técnico
Mat. N° 11.889

adversos en la reproducción y el desarrollo. Estos efectos incluyeron menor recuento y movilidad de los espermatozoides, más anomalías espermáticas, fertilidad reducida, mayor pérdida de embriones antes de la implantación, reducción en el tamaño de la camada, menores pesos fetales y mayor incidencia de anomalías fetales. Los efectos sobre los parámetros relacionados con la fertilidad y los espermatozoides fueron reversibles en los estudios de esta duración (3 a 4 meses). La dosis sin efecto sobre la toxicidad reproductiva de los machos en estos estudios (100 mg/kg) se asoció con una exposición plasmática (AUC) a la pregabalina de aproximadamente 3 veces la exposición humana a la dosis máxima recomendada (DMR) de 600 mg/día.

Además, se observaron reacciones adversas sobre la histopatología de los órganos reproductores (testículos, epidídimos) en ratas macho expuestas a la pregabalina (500 a 1250 mg/kg) en estudios toxicológicos generales de cuatro semanas o más de duración. La dosis sin efecto en la histopatología de los órganos reproductores en ratas macho (250 mg/kg) se asoció con una exposición plasmática de aproximadamente 8 veces la exposición humana a la DMR.

En un estudio de fertilidad en el que ratas hembra recibieron pregabalina (500, 1250 ó 2500 mg/kg) por vía oral antes y durante el apareamiento y principios de la gestación, se observó alteración del ciclo estral y un mayor número de días transcurridos hasta el apareamiento con todas las dosis, y embrioletalidad con la dosis más alta. La dosis baja en este estudio produjo una exposición plasmática de aproximadamente 9 veces la exposición en seres humanos que recibían la DMR. No se estableció una dosis sin efecto para la toxicidad reproductiva en las ratas hembra.-

Toxicología y/o Farmacología en Animales:

Dermatopatía:

En estudios toxicológicos con dosis repetidas, se observaron lesiones cutáneas que oscilaron desde eritema a necrosis tanto en ratas como en monos. La etiología de estas lesiones se desconoce. Con la dosis máxima recomendada (DMR) para seres humanos de 600 mg/día, el margen de seguridad se duplica para las lesiones dermatológicas. Las dermatopatías más severas que implicaron necrosis se asociaron con exposiciones a la pregabalina (expresadas por las AUC plasmáticas) de



aproximadamente 3 a 8 veces las alcanzadas en seres humanos con la DMR. No se observó aumento de la incidencia de lesiones cutáneas en los estudios clínicos.

Lesiones Oculares:

Se observaron lesiones oculares (caracterizadas por atrofia de la retina, incluida la pérdida de células fotorreceptoras, y/o mineralización/inflamación de la córnea) en dos estudios de carcinogenicidad de por vida con ratas Wistar. Estos hallazgos se observaron con exposiciones plasmáticas (AUC) a la pregabalina de 2 veces o más las alcanzadas en seres humanos con la dosis máxima recomendada de 600 mg/día. No se estableció una dosis sin efecto para las lesiones oculares. No se observaron lesiones similares en los estudios de carcinogenicidad de por vida en dos cepas de ratones o en monos tratados por 1 año.


Poblaciones especiales:


Embarazo:

No existen datos suficientes sobre la utilización de pregabalina en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva. Se desconoce el riesgo en seres humanos. GAVIN® no debería utilizarse durante el embarazo excepto si fuese claramente necesario (si el beneficio para la madre es claramente superior al riesgo potencial para el feto). Las mujeres en edad fértil deben utilizar un método anticonceptivo eficaz.

Lactancia:

Se han detectado pequeñas cantidades de pregabalina en la leche materna. En un estudio farmacocinético realizado en mujeres que amamantaban se detectó pregabalina en la leche materna en concentraciones promedio en estado de equilibrio de aproximadamente el 76% de las concentraciones en el plasma materno. La dosis diaria estimada promedio de pregabalina en los lactantes procedente de la leche materna (suponiendo un consumo medio de leche de 150 ml/kg/día) fue de 0,31 mg/kg/día, lo que en mg/kg sería aproximadamente el 7% de la dosis materna. En el estudio no se evaluaron los efectos de pregabalina en la producción de leche ni los efectos en los lactantes alimentados con leche materna.


Gador S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713

IF-2019-16135731-APN-DGA#ANMAT

Gador S.A.
Néstor Manó
Co-Director Técnico
Mat. Nº 11.889

Según los estudios en animales, existe un posible riesgo de oncogénesis para el lactante con la exposición a la pregabalina a través de la leche materna (véase Toxicología Preclínica [13.1]). Los datos de estudios clínicos disponibles en pacientes mayores de 12 años de edad no ofrecen una conclusión clara sobre el posible riesgo de oncogénesis con pregabalina. Debido al posible riesgo de oncogénesis, no se recomienda amamantar durante el tratamiento con GAVIN®.

Hombres con potencial reproductivo, efectos sobre la Espermatogénesis:

En un estudio de no inferioridad, controlado con placebo se evaluó los efectos de la pregabalina sobre las características de los espermatozoides. Los sujetos de sexo masculino sanos recibieron pregabalina en dosis diarias de hasta 600 mg (n=111) o placebo (n=109) durante 13 semanas (un ciclo espermático completo) seguidas por un período de reposo farmacológico (sin medicación) de 13 semanas. En la población por protocolo (PP) se incluyó un total de 65 sujetos en el grupo de pregabilina (59%) y 62 sujetos en el grupo de placebo (57%). Estos sujetos recibieron el fármaco del estudio por lo menos durante 8 semanas, proporcionaron semen oportunamente y no presentaron violaciones importantes al protocolo. Entre estos sujetos, aproximadamente el 9% en el grupo de pregabalina (6/65) y el 3% en el grupo de placebo (2/62) presentó una reducción igual o superior al 50% en las concentraciones medias de espermatozoides en la semana 26 respecto de las concentraciones basales (criterio principal de valoración). La diferencia entre la pregabalina y el placebo estuvo dentro del margen preespecificado de no inferioridad del 20%. No hubo efectos adversos de la pregabalina sobre la morfología y movilidad de los espermatozoides, niveles séricos de FSH o de testosterona en comparación con el placebo. En los sujetos de la población PP con una reducción en la concentración de espermatozoides igual o superior al 50% respecto de la concentración basal, las concentraciones de espermatozoides no volvieron a reducirse en un 50% o más en ninguno de los sujetos afectados después de otros 3 meses sin fármaco. Sin embargo, en un sujeto, los análisis de semen posteriores mostraron reducciones respecto del valor basal iguales o superiores al 50% a los 9 y 12 meses sin la medicación. Se desconoce la significación clínica de estos datos. En el estudio de fertilidad realizado con pregabalina en ratas macho, se observaron

Gador S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713

IF-2019-16135731-APN-DGA#ANMAT-

Néstor Manó
Co-Director Técnico
Mat. N° 11.889

efectos adversos en la reproducción y en el desarrollo.

Empleo en pediatría:

La seguridad y eficacia de pregabalina como tratamiento adjunto para las convulsiones de inicio parcial en pacientes pediátricos de 4 a menos de 17 años de edad se establecieron en un estudio doble-ciego controlado con placebo de 12 semanas de duración. Los pacientes tratados con 10 mg/kg/día de pregabalina exhibieron, en promedio, una reducción 21% mayor en las convulsiones de inicio parcial que los pacientes tratados con placebo ($p=0,0185$). Los pacientes tratados con 2,5 mg/kg/día de pregabalina exhibieron, en promedio, una reducción 10,5% mayor en las convulsiones de inicio parcial que los pacientes que recibieron placebo, pero la diferencia no fue estadísticamente significativa ($p=0,2577$). Las tasas de respondedores (50% o más de reducción en la frecuencia de las crisis convulsivas de inicio parcial) fueron un parámetro secundario de eficacia fundamental y demostraron mejoría numérica con pregabalina versus placebo: las tasas de respondedores fueron de 40,6%, 29,1% y 22,6% con pregabalina 10 mg/kg/día, pregabalina 2,5 mg/kg/día y placebo, respectivamente.

Las reacciones adversas más comunes ($\geq 5\%$) con pregabalina en este estudio fueron somnolencia, aumento de peso y aumento del apetito.


El empleo de 2,5 mg/kg/día de pregabalina en pacientes pediátricos está además avalado por la evidencia derivada de estudios adecuados y bien controlados en adultos con crisis convulsivas de inicio parcial y datos farmacocinéticos de pacientes adultos y pediátricos. No se ha establecido la seguridad y eficacia de la pregabalina en pacientes de menos de 4 años de edad.

Empleo en ancianos:

En estudios clínicos controlados en dolor neuropático y epilepsia, no se observaron diferencias significativas con los adultos, en cuanto a seguridad y eficacia.

En estudios clínicos controlados en fibromialgia las siguientes reacciones adversas fueron más frecuentes en pacientes mayores de 65 años: mareos, visión borrosa, temblor, inestabilidad, estado confusional, coordinación anormal y letargo.


Gador S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713

IF-2019-16135731-APN-DGA/ANMAT

Néstor Manó
Co-Director Técnico
Mat. Nº 11.889



Ya que pregabalina se excreta por riñón, la dosis debería ser ajustada en los pacientes ancianos con insuficiencia renal.

Alteración de la función renal:

Pregabalina se elimina principalmente por excreción renal, por lo que se recomienda ajustar la dosis en pacientes adultos con alteración de la función renal (ver *POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN*). El empleo de pregabalina en pacientes pediátricos con afectación de la función renal no ha sido investigado.

REACCIONES ADVERSAS

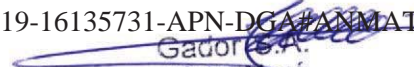
Las siguientes reacciones adversas serias se describen en otras secciones del prospecto (ver *ADVERTENCIAS O PRECAUCIONES*): Angioedema, Hipersensibilidad, Mayor Riesgo de Reacciones Adversas con la Suspensión Abrupta o Rápida, Comportamiento e Ideación Suicida, Edema Periférico, Mareos y Somnolencia, Aumento de Peso, Potencial Tumorigeno, Efectos Oftalmológicos, Elevación de la enzima CPK, Recuento Plaquetario Disminuido, Prolongación del Intervalo PR.

En todos los estudios controlados de todas las poblaciones combinadas, la tasa de abandono a causa de reacciones adversas fue del 14% para pacientes que estaban recibiendo pregabalina y del 7% para pacientes que recibieron placebo. Las reacciones adversas que con más frecuencia dieron lugar a una interrupción del tratamiento en los grupos tratados con pregabalina fueron mareos y somnolencia (4% cada una). Otras reacciones adversas que llevaron a la suspensión con mayor frecuencia en el grupo tratado con pregabalina fueron ataxia, confusión, astenia, alteraciones del pensamiento, visión borrosa, falta de coordinación y edema periférico (1% cada una).

Las reacciones adversas, de todos los estudios que incluyen todas las indicaciones de pregabalina en pacientes adultos, comunicadas con más frecuencia (incidencia \geq 5% y del doble de la observada con placebo) fueron mareos, somnolencia, sequedad bucal, edema, visión borrosa, aumento de peso y dificultad en la concentración/atención.

Generalmente, las reacciones adversas fueron de intensidad de leve a moderada.


Gador S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713

IF-2019-16135731-APN-DGAA/ANMAT

Gador S.A.
Néstor Manó
Co-Director Técnico
Página 176 de 386 Mat. N° 11.889



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

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

A continuación, se enumeran todas las reacciones adversas, que tuvieron lugar con una incidencia superior a la detectada con placebo y en más de un paciente adulto, ordenadas por sistema y frecuencia acorde a la Disposición 5904/96 de la ANMAT, en: frecuentes ($\geq 10\%$), ocasionales (1 al 10%) y raras ($< 1\%$). No se incluyen las reacciones adversas enumeradas anteriormente.


Trastornos de la sangre y del sistema linfático: *Ocasionales:* Equimosis. *Raras:* leucopenia, leucocitosis, linfadenopatía, anemia, anemia hipocrómica, trombocitopenia, eosinofilia, mielofibrosis, policitemia, disminución de la protrombina, púrpura, trombocitemia, elevación de la alanina aminotransferasa (TGP) y de la aspartato aminotransferasa (TGO)

Trastornos del metabolismo y de la nutrición: *Ocasionales:* Aumento del apetito. *Raras:* hipoglucemia, disminución de la tolerancia a la glucosa, cristaluria por uratos.

Trastornos del Sistema Nervioso: *Ocasionales:* ansiedad, despersonalización, hipertonía, hipoestesia, disminución de la libido, nistagmo, parestesia, sedación, letargo, estupor, euforia, movimientos involuntarios, deterioro de la memoria, desorientación, parestesia. *Raras:* sueños anormales, insomnio, agitación, apatía, afasia, parestesia circumoral, disartria, alucinaciones, hostilidad, hiperalgesia, hiperestesia, hipercinesia, hipocinesia, hipotonía, aumento de la libido, mioclono, neuralgia, adicción, síndrome cerebeloso, rigidez en rueda dentada, coma, síndrome confusional, ideas delirantes, disautonomía, discinesia, distonía, encefalopatía, síndrome extrapiramidal, síndrome de Guillain-Barré, hipoalgesia, hipertensión intracraneana, reacción maníaca, reacción paranoide, neuritis periférica, trastorno de la personalidad, depresión psicótica, reacción esquizofrénica, trastorno del sueño, tortícolis, trismo, temblores, alteraciones de la marcha, amnesia, nerviosismo, trastornos del habla.

Trastornos de órganos de los sentidos: *Ocasionales:* vértigo, conjuntivitis, acúfenos, diplopía, otitis media. *Raras:* alteraciones de la acomodación, blefaritis, hemorragia ocular, sequedad ocular, edema retiniano, fotofobia, pérdida del gusto, perversión del gusto, anisocoria, cequera, úlcera corneal, exoftalmia, parálisis extraocular, iritis, queratitis, queratoconjuntivitis, miosis, cequera nocturna, oftalmoplejía, atrofia óptica, papiloedema, parosmia, ptosis, uveitis, midriasis, trastorno ocular, hiperacusia


Gador S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713

IF-2019-16135731-APN/DGA/ANMAT

Néstor María
Co-Director Técnico
Mat. N° 11.889

Trastornos cardiovasculares: *Raras:* tromboflebitis profunda, insuficiencia cardíaca, hipotensión, hipotensión postural, trastorno vascular retiniano, síncope, depresión del segmento ST, fibrilación ventricular.

Trastornos respiratorios: *Ocasionales:* sinusitis, nasofaringitis. *Raras:* apnea, atelectasia, bronquiolitis, hip, laringitis, edema pulmonar, fibrosis pulmonar, bostezos, disnea, bronquitis, dolor laringofaríngeo.

Trastornos gastrointestinales: *Ocasionales:* gastroenteritis, aumento de apetito, flatulencia, distensión abdominal. *Raras:* colecistitis, colelitiasis, colitis, esofagitis, gastritis, hemorragia gastrointestinal, melena, úlceras bucales, pancreatitis, hemorragia rectal, edema lingual, estomatitis aftosa, úlcera esofágica, absceso periodontal, disfagia, vómitos.


Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: *Ocasionales:* prurito. *Raras:* alopecia, sequedad de piel, eccema, hirsutismo, úlcera cutánea, urticaria, erupción vesiculobulosa, angioedema, dermatitis exfoliativa, dermatitis liquenoide, melanosis, trastorno ungueal, erupción petequeal, erupción purpúrica, erupción pustulosa, atrofia de piel, necrosis de piel, nódulo cutáneo, síndrome de Stevens-Johnson, nódulo subcutáneo.

Trastornos musculoesqueléticos : *Ocasionales:* artralgia, calambres en las piernas, mialgia, miastenia, espasmos musculares. *Raras:* artrosis, condrodistrofia, espasmos generalizados, dolor de pecho, dolor de espalda, dolor en las extremidades, inflamación articular, dolor de cuello.

Trastornos renales y urinarios: *Ocasionales:* anorgasmia, impotencia, frecuencia urinaria, incontinencia urinaria. *Raras:* Disuria, insuficiencia renal aguda, alteraciones de la eyaculación, albuminuria, amenorrea, dismenorrea, hematuria, cálculos renales, leucorrea, menorragia, metrorragia, nefritis, oliguria, retención urinaria, anomalías de la orina, balanitis, tumor vesical, cervicitis, dispareunia, epididimitis, lactancia femenina, glomerulitis, trastorno ovárico, pielonefritis.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: *Ocasionales:* dolor abdominal, reacción alérgica, fiebre, infección, retención de líquidos. *Raras:* Fatiga, sensación de embriaguez, sensaciones anormales, absceso, celulitis, escalofríos, malestar general, rigidez de cuello, sobredosis, dolor pélvico, reacción de fotosensibilidad, reacción anafilactoide, ascitis, granuloma, lesión intencional, fibrosis retroperitoneal, shock, lesión accidental, síndrome gripal, edema facial.


Gador S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713

IF-2019-16135731-APN-DGA#ANMAT

Gador S.A.
Néstor Manó
Co-Director Técnico
Mat. N° 11.889
Página 178 de 386

Reacciones Adversas en Estudios Controlados para el Tratamiento Adjunto de las Crisis de

Inicio Parcial en Pacientes de 4 a Menos de 17 Años de Edad:

Aproximadamente el 2,5% de los pacientes tratados con pregabalina y 0% de los que recibieron placebo suspendieron el tratamiento prematuramente por reacciones adversas. En el grupo de tratamiento con pregabalina, las reacciones adversas que llevaron a la suspensión fueron somnolencia (3 pacientes), empeoramiento de la epilepsia (1 paciente) y alucinaciones (1 paciente). En la Tabla 3 se describen todas las reacciones adversas relacionadas con la dosis que se presentaron en por lo menos el 2% de todos los pacientes, de 4 a menos de 17 años de edad, tratados con pregabalina como terapia adjunta, y que padecían crisis epilépticas de inicio parcial. La mayoría de los pacientes tratados con pregabalina en el estudio clínico presentó reacciones adversas de intensidad máxima "leve" o "moderada".

Tabla 3. Incidencia de reacciones adversas relacionadas con la dosis en pacientes de 4 a menos de 17 años de edad en el tratamiento adjunto de las crisis de inicio parcial

Sistema Corporal Término Preferente	2,5 mg/kg/día ^a [N=104] %	10 mg/kg/día ^b [N=97] %	Todos PGB [N=201] %	Placebo [N=94] %
Trastornos gastrointestinales				
Hipersecreción salival	1	4	2	0
Exploraciones complementarias				
Aumento de peso	4	13	8	4
Trastornos del metabolismo y de la nutrición				
Aumento del apetito	7	10	8	4
Trastornos del sistema nervioso				
Somnolencia	17	26	21	14

Abreviaturas: N=número de pacientes; PGB=pregabalina.


^a 2,5 mg/kg/día: dosis máxima 150 mg/día. Incluye a los pacientes que pesan menos de 30 kg para los que la dosis se ajustó a 3,5 mg/kg/día.

^b 10 mg/kg/día: dosis máxima 600 mg/día. Incluye a los pacientes que pesan menos de 30 kg para los que la dosis se ajustó a 14 mg/kg/día.

Experiencia Post-Comercialización:

En las reacciones adversas reportadas post-comercialización, no es posible estimar su frecuencia y establecer la relación causal con la medicación, debido a que son reportes voluntarios y de un


Gador S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713

IF-2019-16135731-APN-DGAA-MAT

Néstor Manó
Co-Director Técnico
Mat. N° 11.889

tamaño de población incierta. Las mismas fueron:

- *Trastornos del Sistema Nervioso*: cefaleas.
- *Trastornos gastrointestinales*: diarrea, náuseas.
- *Trastornos del aparato reproductor y mamario*: ginecomastia, aumento de tamaño de las mamas.

Además, existen informes post-comercialización de eventos relacionados con una función del tracto gastrointestinal inferior reducida (por ejemplo, obstrucción intestinal, íleo paralítico, estreñimiento) cuando pregabalina se coadministró con medicamentos que pueden producir estreñimiento, tales como los analgésicos opiáceos. También se recibieron informes post-comercialización de insuficiencia respiratoria y coma en pacientes que tomaban pregabalina y otros medicamentos depresores del SNC.

Notificación de Sospecha de Reacciones Adversas:


Es importante notificar la sospecha de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Nacional de Farmacovigilancia al siguiente link:
http://sistemas.anmat.gov.ar/aplicaciones_net/fvg_eventos_adversos_nuevo/index.html y/o al Departamento de Farmacovigilancia de GADOR S.A. vía email a farmacovigilancia@gador.com o telefónicamente al 0800-220-2273.

ABUSO Y DEPENDENCIA DE SUSTANCIAS

Pregabalina es una sustancia controlada de Clasificación V.

Pregabalina no se conoce como activo en los sitios de los receptores que se asocian con las drogas de abuso. Al igual que con cualquier fármaco con actividad a nivel del SNC, evaluar atentamente a los pacientes respecto de sus antecedentes de abuso de sustancias y observarlos en busca de signos de abuso o mal uso de GAVIN® (por ejemplo, desarrollo de tolerancia, incremento de la dosis, comportamiento de búsqueda del fármaco).

Abuso: En un estudio con consumidores de drogas recreativas (N=15), tales como sedantes o



Gador S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713



IF-2019-16135731-APN-DGA#ANMAT
Gador S.A.
Néstor Manó
Co-Director Técnico
Mat. N° 11.889

hipnóticos, incluido alcohol, pregabalina (450 mg, dosis única) recibió la calificación subjetiva de “buen efecto de la droga”, “eufórico” y “me gusta” similar a la del diazepam (30 mg, dosis única). En los estudios clínicos controlados que incluyeron más de 5500 pacientes, el 4% de los pacientes tratados con pregabalina y el 1% de los que recibieron placebo informaron euforia como una reacción adversa, aunque en algunas de las poblaciones de pacientes estudiadas, este porcentaje fue mayor y osciló entre el 1 y el 12%.

Dependencia: En estudios clínicos, después de una suspensión abrupta o rápida de pregabalina, algunos pacientes informaron síntomas tales como insomnio, náuseas, cefalea o diarrea compatibles con la dependencia física. En la experiencia post-comercialización, además de informarse estos síntomas, también se notificaron casos de ansiedad e hiperhidrosis.

SOBREDOSIFICACIÓN

En sobredosis de hasta 8000 mg, no se comunicaron reacciones adversas no esperadas. Las reacciones adversas no fueron diferentes a las vistas con las dosis más altas recomendadas.

Manejo de la sobredosis: No hay un antídoto específico. Si estuviera indicada la eliminación de la droga no absorbida, puede intentarse con provocación del vómito o lavado gástrico, protegiendo la vía aérea. Se debe realizar soporte general del paciente incluyendo monitoreo de signos vitales y observación clínica. La hemodiálisis puede considerarse en pacientes con insuficiencia renal significativa. Los procedimientos de hemodiálisis estándar inducen una depuración significativa de la pregabalina de aproximadamente el 50% en 4 hs. (Ver *POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN*, Tabla 2).

“Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIÉRREZ: (011) 4962-6666/2247.


HOSPITAL ALEJANDRO POSADAS: (011) 4654-6648/4658-7777.

Optativamente otros Centros de Intoxicaciones”.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO


Gador S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713

IF-2019-16135731-APN-DGA#ANMAT


Gador S.A.
Néstor Manó
Co-Director Técnico
Mat. N° 11.889



Conservar en su envase original a temperatura entre 15°C y 30°C.

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

"MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS"

GADOR S.A.

Darwin 429 - C1414CUI – C.A.B.A.- Tel: 4858-9000.

Directora Técnica: Olga N. Greco - Farmacéutica.

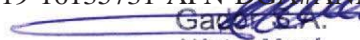
Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 54.246

Fecha de última revisión. / /


Gador S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713

IF-2019-16135731-APN-DCA#ANMAT


Gador S.A.
Néstor Manó
Co-Director Técnico
Mat. N° 11.839



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-15785631- GADOR - Prospectos - Certificado N54246.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 28 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.07.10 11:09:33 -0300'

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.07.10 11:09:36 -0300'

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE PROPUESTA

GAVIN® 25, 50, 75, 100,150, 200, 225 y 300

PREGABALINA 25, 50, 75, 100, 150, 200, 225 y 300 mg

Cápsulas duras

GAVIN® 75

PREGABALINA 75 mg

Comprimidos birranurados

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

COMPOSICIÓN

Cada cápsula dura de GAVIN® 25 contiene:

Pregabalina.....	25,000 mg
Starcap 1500®	67,5 mg
Lauril sulfato de sodio	0,500 mg
Talco	2,000 mg
Almidón Pregelatinizado 1500.....	4 mg
Anhídrido silícico coloidal	0,500 mg
Estearato de magnesio vegetal.....	0,500 mg

Cada cápsula dura de GAVIN® 50 contiene:

Pregabalina.....	50,000 mg
Starcap 1500®	38,5 mg
Lauril sulfato de sodio	0,500 mg
Talco	2,000 mg
Anhídrido silícico coloidal	0,500 mg
Estearato de magnesio vegetal.....	0,500 mg
Almidón pregelatinizado	8 mg

Cada cápsula dura de GAVIN® 75 contiene:

Pregabalina.....	75,000 mg
------------------	-----------

Gador S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713

IF-2019-16135731-APN-DCA#ANMAT
Gador S.A.
Néstor Mario
Co-Director Técnico
Mat. N° 11.889



Starcap 1500®	9,500 mg
Lauril sulfato de sodio	0,500 mg
Talco	2,000 mg
Anhídrido silícico coloidal	0,500 mg
Almidón pregelatinizado 1500	12,000 mg
Estearato de magnesio vegetal	0,500 mg

Cada cápsula dura de GAVIN® 100 contiene:

Pregabalina	100,000 mg
Starcap 1500®	93,000 mg
Lauril sulfato de sodio	1,000 mg
Talco	4,000 mg
Anhídrido silícico coloidal	1,000 mg
Estearato de magnesio vegetal	1,000 mg

Cada cápsula dura de GAVIN® 150 contiene:

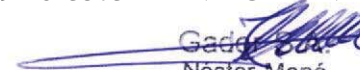
Pregabalina	150,000 mg
Starcap 1500®	19,000 mg
Lauril sulfato de sodio	1,000 mg
Talco	4,000 mg
Almidón pregelatinizado 1500	24 ,000 mg
Anhídrido silícico coloidal	1,000 mg
Estearato de magnesio vegetal	1,000 mg

Cada cápsula dura de GAVIN® 200 contiene:

Pregabalina	200,000 mg
Starcap 1500®	154,500 mg
Lauril sulfato de sodio	2,000 mg
Talco	8,000 mg
Almidón Pregelatinizado 1500	31,500 mg


Gador S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713

IF-2019-16135731-APN-DGA#ANMAT


Néstor Manó
Co-Director Técnico
Mat. N° 11.889



Anhídrido silícico coloidal2,000 mg
Estearato de magnesio vegetal2,000 mg

Cada cápsula dura de GAVIN® 225 contiene:

Pregabalina225,000 mg
Starcap 1500® 131,000 mg
Lauril sulfato de sodio2,000 mg
Talco8,000 mg
Almidón Pregelatinizado 150030,000 mg
Anhídrido silícico coloidal2,000 mg
Estearato de magnesio vegetal2,000 mg

Cada cápsula dura de GAVIN® 300 contiene:


Pregabalina300,000 mg
Starcap 1500®38,000 mg
Lauril sulfato de sodio2,000 mg
Talco8,000 mg
Almidón pregelatinizado 150048,000 mg
Anhídrido silícico coloidal2,000 mg
Estearato de magnesio vegetal2,000 mg

Cada comprimido birranurado de Gavin® 75 contiene:

Pregabalina75,000 mg
Lauril sulfato de sodio0,500 mg
Dióxido de silicio coloidal1,825 mg
Almidón pregelatinizado12 mg
Talco 2 mg
Starcap® 15009,500 mg
Estearato de magnesio11,10 mg


Gador S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713

IF-2019-16135731-APN-DGA#ANMAT


Néstor Ivano
Co-Director Técnico
Mat. N° 11.889



Celulosa microcristalina PH 102..... 407,475 mg
Croscarmelosa sódica..... 10,600 mg

Su médico le ha prescrito GAVIN®. Antes de empezar a tomar este medicamento, lea la siguiente información detenidamente. La misma tiene el propósito de guiarlo con respecto al uso seguro de este medicamento. Esta información no reemplaza las indicaciones de su médico. Si usted posee alguna pregunta sobre GAVIN®, consulte a su médico.

¿Qué es GAVIN® y para qué se usa?

GAVIN® es un medicamento que contiene pregabalina y está indicado en pacientes adultos (18 o más años de edad) para tratar:

- Dolor neuropático periférico: asociado a neuropatía diabética periférica y Neuralgia posherpética.
- Dolor neuropático central: asociado a una lesión en la médula espinal.
- Trastorno de ansiedad generalizada
- Fibromialgias


GAVIN® también está indicado en pacientes de 4 y más años de edad para tratar:

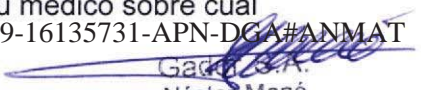
- Epilepsia: crisis de inicio parcial con o sin generalización secundaria cuando se toma junto con otros antiepilépticos.

¿Qué debo comentarle a mi médico antes de tomar GAVIN®?

Antes de tomar GAVIN®, infórmele a su médico sobre todas sus enfermedades y dolencias, incluso si:

- tiene o ha tenido depresión, problemas del humor, o pensamientos o conductas suicidas.
- tiene problemas en los riñones o se somete a diálisis renal.
- tiene problemas cardíacos, incluida insuficiencia cardíaca.
- tiene problemas hemorrágicos o bajo recuento de plaquetas.
- ha abusado de medicamentos recetados, drogas ilegales o alcohol en el pasado.
- alguna vez se le ha hinchado la cara, boca, lengua, labios, encías, cuello o garganta (angioedema).
- tiene intenciones de engendrar un hijo. Estudios realizados en animales han demostrado que pregabalina provocó cambios en los espermatozoides que llevaron a disminución de la fertilidad. Se desconoce si estos problemas pueden presentarse en personas que toman GAVIN®.
- está embarazada o planea quedar embarazada. GAVIN® puede dañar a su bebé en gestación. Usted y su médico decidirán si usted debe tomar GAVIN® durante su embarazo.
- está en periodo de lactancia o tiene planeado amamantar. GAVIN® pasa a la leche materna, y se desconoce si puede dañar a su bebé. Hable con su médico sobre cuál


Gador S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713

IF-2019-16135731-APN-DGA#ANMAT

Gador S.A.
Néstor Manó
Co-Director Técnico
Mat. N° 11.889

es la mejor forma de alimentar a su bebé si toma GAVIN®. No se recomienda la lactancia durante el tratamiento.

Coménteles a su médico todos los medicamentos que esté empleando, incluidos los medicamentos recetados y de venta libre, vitaminas o suplementos a base de hierbas. GAVIN® y otros medicamentos pueden afectarse mutuamente y provocar efectos secundarios. Particularmente, coménteles a su médico si toma:

- Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA), que se emplean para tratar muchas afecciones, incluida la presión alta. Puede tener mayor probabilidad de desarrollar edema y urticaria si toma estos medicamentos junto con GAVIN®.
- Rosiglitazona o Pioglitazona para la diabetes. Puede tener mayor probabilidad de aumentar de peso o que se le hinchen las manos y los pies si toma estos medicamentos junto con GAVIN®.
- Cualquier analgésico narcótico (como oxicodona), tranquilizantes o medicamentos para la ansiedad (como lorazepam). Puede tener mayor probabilidad de sufrir mareos y somnolencia si toma estos medicamentos junto con GAVIN®.
- Cualquier medicamento que le provoque somnolencia.

Sepa qué medicamentos está tomando. Lleve una lista de sus medicamentos para mostrarle a su médico y cuando le receten un nuevo medicamento. No comience a tomar un medicamento nuevo sin hablar primero con su médico.

¿Quiénes no deben tomar GAVIN®?

No tome GAVIN® si es alérgico a la pregabalina o a cualquiera de los componentes en GAVIN®.

¿Cómo debo tomar GAVIN®?

- Tome GAVIN® exactamente como le indicaron. Su médico le dirá qué dosis de GAVIN® debe tomar y cuándo hacerlo.
- Su médico puede indicarle cápsulas o comprimidos. Los comprimidos de GAVIN® 75 tienen dos ranuras y se pueden cortar quedando tres partes de 25 mg cada una.
- Puede tomar GAVIN® con o sin alimentos.
- Su médico podrá modificarle la dosis. Usted no modifique su dosis sin consultar a su médico.
- No deje de tomar GAVIN® sin consultar con su médico. Si suspende el tratamiento con GAVIN® de forma abrupta, podrá presentar dolores de cabeza, náuseas, diarrea, dificultad para dormir, sudoración excesiva o ansiedad. Si tiene epilepsia y deja de tomar GAVIN® de forma abrupta, podría presentar convulsiones más frecuentes. Hable con su médico para saber cómo dejar de tomar GAVIN® gradualmente.
- Si omite una dosis, tómela en cuanto lo recuerde. Si ya es casi la hora de tomar la dosis siguiente, simplemente saltéese la dosis omitida. Tome la dosis siguiente en su horario habitual. No tome dos dosis juntas.
- Si toma una cantidad excesiva de GAVIN®, llame a su médico o a un centro de toxicología, o diríjase de inmediato a la sala de urgencias más cercana.

HOSPITAL DE PEDIATRIA RICARDO GUTIERREZ: (011) 4962-6666/2247.

Gador S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713

IF-2019-16135731-APN-DGA#ANMAT

Gador S.A.
Néstor Manó
Co-Director Técnico
Mat. N° 11.889



HOSPITAL ALEJANDRO POSADAS: (011) 4654-6648/4658-7777.

¿Cuáles son los posibles efectos indeseables o adversos?

GAVIN® puede provocar efectos indeseables o adversos serios, que incluyen

- Reacciones alérgicas serias y aún con riesgo de vida
- Pensamientos o acciones suicidas
- Hinchazón de manos, piernas y pies
- Mareos y somnolencia

Estos efectos adversos serios se describen a continuación:

- Reacciones alérgicas serias y aún con riesgo de vida: Interrumpa la toma de GAVIN® y llame a su médico de inmediato si presenta alguno de estos signos de reacción alérgica seria: hinchazón de cara, boca, labios, encías, lengua, garganta o cuello, dificultad para respirar, erupción cutánea, urticaria (protuberancias) o ampollas.
- Al igual que cualquier otro medicamento antiepiléptico, GAVIN® puede inducir pensamientos o acciones suicidas en una pequeña cantidad de personas. Llame de inmediato a su médico si presenta alguno de estos síntomas, especialmente si son nuevos, empeoran o lo preocupan: pensamientos sobre suicidio o muerte, intentos de suicidio, depresión nueva o agravada, ansiedad nueva o agravada, agitación o inquietud, ataques de pánico, dificultad para dormir (insomnio), irritabilidad nueva o agravada, agresividad, enojo o violencia, dejarse llevar por impulsos peligrosos, incremento desmedido en la actividad y el habla (manía), u otros cambios inusuales en el comportamiento o estado de ánimo.

Si desarrolla pensamientos o acciones suicidas, no abandone el tratamiento con GAVIN® sin antes hablar con un médico.

Dejar de tomar GAVIN® en forma abrupta puede provocar problemas serios.

Los pensamientos o acciones suicidas pueden deberse a otras causas ajenas a los medicamentos. Si tiene pensamientos o acciones suicidas, su médico puede verificar si hay otras causas.

- Hinchazón de manos, piernas y pies: Esta hinchazón puede ser un problema grave para las personas que tienen problemas cardíacos.
- Mareos y somnolencia: No conduzca vehículos, no opere maquinarias ni participe en ninguna otra actividad peligrosa hasta no saber qué efectos provoca GAVIN® en usted. Pregúntele a su médico cuándo podrá desempeñar estas actividades.

GAVIN® puede provocar efectos adversos serios, incluidos:

- Problemas musculares y dolor, sensibilidad o debilidad muscular. Si tiene estos síntomas, en especial si no se siente bien y tiene fiebre, coménteselo a su médico de inmediato.
- Problemas con la vista, incluida visión borrosa. Llame a su médico si nota cambios en su vista.
- Aumento de peso. Si tiene diabetes, el aumento de peso puede afectar el tratamiento de su diabetes. El aumento de peso también puede ser un problema serio para personas con problemas cardíacos.

Gador S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713

IF-2019-16135731-APN-DGA#ANMAT

Gador S.A.
Néstor Manó
Coordinador Técnico
Mat. N° 11.889

Página 245 de 386



- Sensación de euforia.

Los efectos adversos más comunes de GAVIN® en adultos son: mareos, visión borrosa, boca seca, aumento de peso, somnolencia, dificultad para concentrarse, hinchazón de manos y pies.

Los efectos adverso más comunes de GAVIN® en niños son aumento de peso, aumento del apetito y somnolencia.

GAVIN® provocó úlceras de piel en los estudios realizados en animales. No se observaron úlceras cutáneas en los estudios en seres humanos. Si tiene diabetes, deberá prestar atención a su piel mientras esté tomando GAVIN® y comentarle a su médico sobre cualquier llaga o problema de piel que advierta.

Coménteles a su médico sobre cualquier efecto secundario que lo moleste o que no desaparezca.

Estos no son todos los posibles efectos adversos de GAVIN®. Para mayor información, pregúntele a su médico.

“Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede 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”

¿Qué precauciones debo tomar durante el tiempo que utilizo GAVIN®?

- No conduzca un vehículo, no opere maquinarias ni participe en ninguna otra actividad peligrosa hasta no conocer cómo lo puede afectar GAVIN®.
- No beba alcohol mientras esté tomando GAVIN®. GAVIN® y el alcohol pueden afectarse mutuamente y aumentar los efectos adversos, tales como somnolencia y mareos.

Recordatorio

“Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas”


¿Cómo debo conservar GAVIN®?

- Conservar GAVIN® en su envase original a temperatura entre 15°C y 30°C
- No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento que aparece en el envase.
- Mantenga GAVIN® y todos los medicamentos alejados del alcance de los niños.

¿Cuáles son las presentaciones de GAVIN®?

GAVIN® 25, 50,75, 100, 150, 200, 225 y 300 se presenta en envases conteniendo 7, 10, 14, 28, 30, 56, 60, 100 y 500 cápsulas siendo los dos últimos para Uso Hospitalario Exclusivamente.


Gador S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713

IF-2019-16135731-APN-DGA#ANMAT

Gador S.A.
Néstor Manó
Co-Director Técnico
Mat. N° 11.889
Página 246 de 386



GAVIN® 75 se presenta en envases conteniendo 7, 14, 15, 28, 30, 56, 60, 90, 100 y 500 comprimidos birranurados siendo los dos últimos para Uso Hospitalario Exclusivamente.

GADOR S.A.


Darwin 429 - C1414CUI – C.A.B.A. - Tel: 4858-9000.

Directora Técnica: Olga N. Greco - Farmacéutica.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 54.246

Fecha de última revisión. / /


Gador S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713

IF-2019-16135731-APN-DGA#ANMAT

Gador S.A.
Néstor Manó
Co-Director Técnico
Mat. N° 11.889



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-15785631- GADOR - Inf pacientes - Certificado N54246.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 8 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR, ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.07.10 11:10:03 -0300'

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR, ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.07.10 11:10:04 -0300'