



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

DISPOSICIÓN N° 0765

BUENOS AIRES, 26 ENE. 2016

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-011969-15-9 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma BALIARDA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada LINPREL MULTIDOSIS / PREGABALINA Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS BIRANURADOS, PREGABALINA 75,0 mg, aprobada por Certificado N° 54.589.

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 los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.



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

DISPOSICIÓN N° 0765

Que a fojas 135 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y Decreto N° 101/15 de fecha 16 de Diciembre de 2015.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos e información para el paciente presentado para la Especialidad Medicinal denominada LINPREL MULTIDOSIS / PREGABALINA Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS BIRANURADOS, PREGABALINA 75,0 mg, aprobada por Certificado N° 54.589 y Disposición N° 3913/08, propiedad de la firma BALIARDA S.A., cuyos textos constan de fojas 50 a 79, para los prospectos y de fojas 90 a 101, para la información para el paciente.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 3913/08 los prospectos autorizados por las fojas 50 a 59 y la información para el paciente autorizada por las fojas 90 a 93, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.

V
4



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

DISPOSICIÓN N° **0765**

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 54.589 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos e información para el paciente y Anexos, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-011969-15-9

DISPOSICIÓN N° **0765**

Jfs

Dr. ROBERTO LEDE
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.



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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°..... a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 54.589 y de acuerdo a lo solicitado por la firma BALIARDA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: LINPREL MULTIDOSIS / PREGABALINA
Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS BIRANURADOS, PREGABALINA 75,0 mg.

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 3913/08.

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-000720-08-1.

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos de información para el paciente.	Anexo de Disposición N° 1618/13.	Prospectos de fs. 50 a 79, corresponde desglosar de fs. 50 a 59. Información para el paciente de fs. 90 a 101, corresponde desglosar de fs. 90 a 93.

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.



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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM
a la firma BALIARDA S.A., Titular del Certificado de Autorización Nº
54.589 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días....., del mes de.....

26 ENE 2016

Expediente Nº 1-0047-0000-011969-15-9

DISPOSICIÓN Nº **0765**

Jfs

DR. ROBERTO LEDE
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.

0765



Proyecto de Prospecto
LINPREL MULTIDOSIS
PREGABALINA
Comprimidos birranurados

Industria Argentina

Expendio bajo receta archivada

FORMULA:

Cada comprimido birranurado de contiene:

Pregabalina 75,0 mg

Excipientes: lactosa monohidrato, almidón de maíz, lauril sulfato de sodio, dióxido de silicio coloidal, óxido férrico amarillo, talco, estearato de magnesio, c.s.p. 1 comprimido.

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Antiepiléptico. Antineurálgico. (Código ATC: N03AX16)

INDICACIONES:

- Dolor neuropático asociado a neuropatía diabética periférica.
- Neuralgia postherpética.
- Adyuvante en pacientes adultos con convulsiones de inicio parcial.
- Fibromialgia.
- Aansiedad generalizada en adultos (según criterios DSM IV).
- Dolor neuropático post-injuria espinal.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES

ACCION FARMACOLÓGICA

Si bien el mecanismo por el cual pregabalina ejerce su acción terapéutica no ha sido completamente dilucidado, se cree que la unión a la subunidad auxiliar (proteína alfa₂-delta) de los canales de calcio voltaje dependientes del Sistema Nervioso Central puede estar involucrada en la acción antinociceptiva y anticonvulsivante observada en modelos animales. En modelos animales de daño nervioso, se ha demostrado que la pregabalina reduce la liberación calcio-dependiente de neurotransmisores pro-nociceptivos en la médula espinal, posiblemente al interrumpir el tráfico de canales de calcio que contienen la subunidad alfa₂-delta y/o reduciendo las corrientes de calcio. Los resultados experimentales en otros modelos animales de daño nervioso y dolor persistente sugieren que la actividad anti-nociceptiva de la pregabalina podría estar mediada también por interacciones con las vías noradrenérgicas y serotoninérgicas descendentes, con origen en el tronco encefálico que modula la transmisión de dolor hacia la médula espinal. In vitro, la pregabalina reduce la liberación calcio-dependiente de varios neurotransmisores tales como glutamato, noradrenalina, sustancia P, reduciendo la irritabilidad neuronal en el Sistema Nervioso Central.

Aunque su estructura molecular deriva del ácido gamma-aminobutírico (GABA), la pregabalina no interactúa con los receptores GABA_A, GABA_B, o benzodiazepínicos, no modifica la concentración cerebral de GABA ni posee efectos agudos en la captación o degradación de GABA. Sin embargo, en cultivos

ALEJANDRO SARAFOLU

Apoderado

Dr. Marcelo S. Tassone
CUIRADOR TÉCNICO
Matrícula Nº 12627

0765



neuronales la aplicación prolongada de pregabalina aumenta la densidad de la proteína transportadora de GABA y también la tasa del transporte funcional de GABA. La pregabalina no bloquea los canales de sodio, no es activa frente a los receptores opiáceos, y no altera la actividad de la enzima ciclooxigenasa. Es inactiva sobre los receptores serotoninérgicos y dopaminérgicos y no inhibe la recaptación de dopamina, serotonina ni noradrenalina.

FARMACOCINÉTICA:

Absorción: tras la administración oral, la $C_{m\acute{a}x}$ se alcanza aproximadamente a las 1,5 horas de la toma. La biodisponibilidad oral es $\geq 90\%$ e independiente de la dosis. Luego de la administración de una dosis única (25 a 300 mg) y dosis múltiples (75 a 900 mg/día), la $C_{m\acute{a}x}$ y el ABC incrementaron en forma lineal. Tras la administración de dosis repetidas, el estado estacionario se alcanza dentro de las 24-48 horas. La ingesta de pregabalina con alimentos no altera significativamente su absorción total pero disminuye la $C_{m\acute{a}x}$ en un 25-30 % y retrasa el $T_{m\acute{a}x}$ aproximadamente 3 horas.

Distribución: la pregabalina no se une a proteínas plasmáticas. El volumen de distribución aparente es de aproximadamente 0,5 l/kg. En animales, la pregabalina atraviesa la barrera hematoencefálica y se excreta en la leche materna.

Metabolismo y Eliminación: la pregabalina no se metaboliza en forma apreciable en humanos. Luego de la administración de una dosis de pregabalina radiomarcada, aproximadamente el 90 % de la dosis es recuperada en la orina como droga sin metabolizar. La excreción urinaria es la principal vía de eliminación. La vida media de eliminación es de 6,3 horas. El clearance renal es de 67 – 80,9 ml/min en voluntarios sanos jóvenes. Dado que pregabalina no se une a proteínas plasmática, dicho clearance sugiere que pregabalina sufre reabsorción tubular renal.

El clearance de pregabalina es directamente proporcional al clearance de creatinina.

Situaciones clínicas particulares:

Insuficiencia renal: la pregabalina es efectivamente removida por hemodiálisis. Luego de una sesión de hemodiálisis de 4 horas, la concentración plasmática de pregabalina se reduce aproximadamente un 50 %.

Pacientes geriátricos: el clearance oral de pregabalina tiende a disminuir con el incremento de la edad.

Pacientes pediátricos: la farmacocinética de pregabalina no ha sido adecuadamente estudiada en pacientes pediátricos.

Insuficiencia hepática: la farmacocinética de pregabalina en pacientes con insuficiencia hepática no ha sido estudiada. No obstante, dado que la droga no es metabolizada en forma apreciable y se elimina principalmente por vía renal como droga sin metabolizar, no son de prever cambios significativos en la concentración plasmática en pacientes con insuficiencia hepática.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN:


Un comprimido bistranurado de 75 mg, puede fraccionarse en tres fragmentos de 25 mg cada uno.

La dosis diaria debe administrarse en dos a tres tomas diarias.

Tratamiento del dolor neuropático asociado con neuropatía periférica diabética:

ALEJANDRO SARAFUGLU

Apoderado

Dr.  Tassone
COORDINADOR TECN.
Matrícula N° 1200

0765



Dosis inicial: 75 mg 2 veces al día ó 50 mg 3 veces al día. En función de la respuesta y tolerancia del paciente, la dosis podrá incrementarse, dentro de la primera semana, a 150 mg 2 veces al día ó 100 mg 3 veces al día.

Dosis máxima recomendada: 300 mg/día.

Tratamiento de la neuralgia postherpética:

Dosis inicial: 75 mg 2 veces al día ó 50 mg 3 veces al día. En función de la respuesta y tolerancia del paciente, la dosis podrá incrementarse, dentro de la primera semana, hasta un máximo de 300 mg/día. La dosis recomendada es de 75-150 mg 2 veces al día ó 50-100 mg 3 veces al día (150 a 300 mg/día).

En pacientes tratados con 300 mg/día que no experimenten un alivio suficiente del dolor luego de 2-4 semanas de tratamiento, la dosis podrá incrementarse a 600 mg/día (300 mg 2 veces al día ó 200 mg 3 veces al día). Dosis superiores a 300 mg/día deben reservarse para pacientes que presenten dolor persistente y una buena tolerancia a la dosis de 300 mg/día.

Tratamiento adyuvante en pacientes adultos con convulsiones de inicio parcial:

El rango de dosis recomendado es de 150 a 600 mg/día, en 2 ó 3 tomas diarias.

Dosis inicial: 75 mg 2 veces al día ó 50 mg 3 veces al día. En función de la respuesta y tolerancia del paciente, la dosis podrá incrementarse, a intervalos semanales, a 300 mg/día y posteriormente a 600 mg/día.

Dosis máxima recomendada: 600 mg/día.

Tratamiento de la fibromialgia:

El rango de dosis recomendado es de 300 a 450 mg/día, en 2 ó 3 tomas diarias.

Dosis inicial: 75 mg 2 veces al día. En función de la respuesta y tolerancia del paciente, la dosis podrá incrementarse, a intervalos semanales, a 300 mg/día, y posteriormente a 450 mg/día.

Dosis máxima recomendada: 450 mg/día.

Tratamiento de la ansiedad generalizada en adultos:

Dosis inicial: 75 mg 2 veces al día ó 50 mg tres veces al día. En función de la respuesta y tolerancia del paciente, la dosis podrá incrementarse, a intervalos semanales, a 300 mg/día, seguidamente a 450 mg/día y posteriormente a 600 mg/día, en 2 ó 3 tomas diarias.

La necesidad de continuar con el tratamiento deberá reevaluarse periódicamente.

Dosis máxima recomendada: 600 mg/día.

Tratamiento del dolor neuropático post-injuria espinal:

Dosis inicial: 75 mg 2 veces al día ó 50 mg 3 veces al día. En función de la respuesta y tolerabilidad del paciente, la dosis podrá incrementarse, dentro de la primera semana, a 150 mg 2 veces al día ó 100 mg 3 veces al día.

En pacientes tratados con 300 mg/día que no experimenten un alivio suficiente del dolor luego de 2-3 semanas de tratamiento, la dosis podrá incrementarse a 600 mg/día (300 mg 2 veces al día ó 200 mg 3 veces al día).

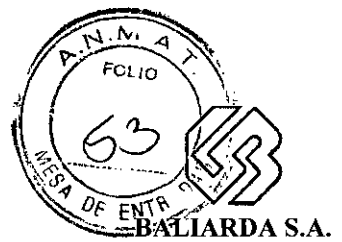
Situaciones clínicas particulares:

ALEJANDRO SARAFUGLU

Apoderado

Dr. Marcelo G. Tassone
CO-DIRECTOR TÉCNICO
Matrícula N° 12027

0765



Insuficiencia renal: la siguiente tabla presenta las dosis sugeridas en pacientes con alteración de la función renal.

Clearance de creatinina (ml/minuto)	Dosis diaria total de pregabalina		Forma de administración.
	Dosis inicial (mg/día)	Dosis máxima (mg/día)	
30 a 60	75	300	2 a 3 tomas diarias
15 a 30	25-50	150	1 a 2 tomas diarias
< 15	25	75	1 toma diaria

El clearance de creatinina puede ser estimado usando la ecuación de Cockcroft y Gault:

$$\text{Varones: Clearance de creatinina (ml / min)} = \frac{\text{Peso (kg)} \times (140 - \text{edad})}{72 \times \text{creatinina sérica (mg/dl)}}$$

Mujeres: 0,85 x el valor calculado para los varones.

- Dosis complementaria luego de la hemodiálisis:

Además de la dosis diaria de pregabalina, luego de cada sesión de 4 horas de hemodiálisis debe administrarse una dosis complementaria de inmediato:

Dosis diaria	Dosis complementaria
25 mg una vez por día	25 ó 50 mg
25 ó 50 mg una vez por día	50 ó 75 mg
Dosis diaria	Dosis complementaria
50 ó 75 mg una vez por día	75 ó 100 mg
75 mg una vez por día	100 ó 150 mg

Insuficiencia hepática: no se requiere un ajuste de dosis.

Pacientes pediátricos: la seguridad y eficacia de pregabalina en niños menores de 12 años y adolescentes (12-17 años) no ha sido establecida.

Pacientes geriátricos: dado que los pacientes ancianos son más propensos a desarrollar insuficiencia renal, se recomienda precaución durante la selección de la dosis y un ajuste de la misma en función del clearance de creatinina.

Forma de administración:

El producto puede administrarse con o fuera de las comidas.

CONTRAINDICACIONES:

Pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a pregabalina (ej. angioedema) o a cualquier otro componente del producto.

ADVERTENCIAS:

No hay datos suficientes que permitan continuar el tratamiento con pregabalina como monoterapia luego de haber alcanzado el control de las crisis convulsivas con pregabalina como tratamiento adyuvante.

ALEJANDRO SARAFUGLU

Apoderado

Dr. G. Tassone
CO-DIRECTOR TÉCNICO
Matrícula N° 12627

Riesgo de suicidabilidad: en estudios placebo controlados el empleo de antiepilépticos, entre ellos pregabalina, se asoció con un incremento del 2,1 % en el número de pacientes que experimentaron pensamiento y comportamiento suicida, con respecto a los grupos placebo. El aumento del riesgo de ideación y comportamiento suicida se observó desde la primera semana de tratamiento, y continuó por al menos 24 semanas. El mismo no ha sido sistemáticamente evaluado en estudios clínicos más allá de las 24 semanas de tratamiento. Síntomas tales como ansiedad, agitación, hostilidad, manía e hipomanía pueden ser precursores de ideación suicida emergente. En consecuencia, se deberá advertir a los familiares y a quienes cuidan a los pacientes acerca del potencial incremento del riesgo de ideación suicida, e instruirlos sobre la importancia de reportar inmediatamente al médico ante cualquier cambio inusual en el comportamiento.

Angioedema: durante la experiencia postmarketing se reportó angioedema al inicio del tratamiento con pregabalina o en pacientes bajo tratamiento crónico. Los síntomas específicos incluyeron edema de cara, boca y cuello. Asimismo se reportó angioedema con amenaza para la vida debido a compromiso respiratorio que requirió tratamiento de emergencia. Ante la aparición de dichos síntomas, el tratamiento con pregabalina deberá discontinuarse de inmediato.

Se recomienda precaución durante la administración de pregabalina en pacientes con antecedentes de episodios de angioedema y en aquellos tratados concomitantemente con otras drogas asociadas a angioedema (ej. inhibidores de la ECA).

Hipersensibilidad: durante la experiencia postmarketing se reportó hipersensibilidad (enrojecimiento de la piel, ampollas, rash, disnea, sibilancias) poco después del inicio del tratamiento con pregabalina.

Discontinuación abrupta del tratamiento: pregabalina, al igual que otras drogas antiepilépticas, debe ser discontinuada en forma gradual para minimizar la posibilidad de un aumento de la frecuencia convulsiva. Asimismo, algunos pacientes reportaron insomnio, náusea, cefalea, síndrome gripal, nerviosismo, depresión dolor, sudoración, mareos y diarrea luego de la discontinuación abrupta o rápida del tratamiento con pregabalina. En consecuencia, la discontinuación del tratamiento debe realizarse gradualmente, en un lapso mínimo de una semana.

Edema periférico: el tratamiento con pregabalina puede causar edema periférico. En estudios clínicos a corto plazo en pacientes sin enfermedad cardiovascular o vascular periférica clínicamente significativas, no se observó una asociación aparente entre edema periférico y complicaciones cardiovasculares tales como hipertensión o insuficiencia cardiovascular congestiva. El edema periférico no se asoció a cambios de laboratorio que sugieran un deterioro de la función hepática o renal.

En estudios clínicos, un 6 % de los pacientes tratados con pregabalina y un 2 % del grupo placebo presentaron edema periférico. En estos estudios, un 0,5 % de los pacientes tratados con pregabalina discontinuaron el tratamiento debido a este secundarismo, en comparación con el 0,2 % de los pacientes que recibieron placebo.

En pacientes tratados con pregabalina y una tiazolidinadiona se observó un incremento en las incidencias de aumento de peso y edema periférico. Se recomienda precaución durante el tratamiento concomitante de

ALEJANDRO SARAFUGLU

Apoderado

Dr. Marcelo G. Tassoni
PROFESOR TECNICO
Matricula N° 12627

pregabalina y tiazolidinadionas dado que dichos hipoglucemiantes pueden causar aumento de peso y/o retención de fluidos, lo cual puede exacerbar o conducir a insuficiencia cardíaca.

Dado que la experiencia en pacientes con insuficiencia cardíaca (clase III y IV de NYHA) es limitada, se recomienda precaución durante el tratamiento con pregabalina.

Capacidad para conducir: dado que pregabalina puede producir mareos y somnolencia, especialmente en pacientes tratados con altas dosis, deberá advertirse a aquellos pacientes que operen maquinarias, conduzcan vehículos, desempeñen tareas peligrosas o que requieran completa alerta mental, que la administración de pregabalina puede alterar su capacidad de reacción.

PRECAUCIONES:

Aumento de peso: en estudios clínicos controlados contra placebo, se observó un aumento del peso $\geq 7\%$ en 9% de los pacientes tratados con pregabalina y en 2% de los que recibieron placebo. Sólo el $0,3\%$ de los pacientes tratados con pregabalina discontinuaron el tratamiento debido a este secundarismo.

Aunque el aumento de peso observado en estudios clínicos de corta duración no se asoció con cambios clínicos importantes en la presión sanguínea, no se conoce el efecto cardiovascular a largo plazo.

Si bien el efecto del aumento de peso asociado con pregabalina sobre el control glucémico no se ha evaluado sistemáticamente, en estudios clínicos abiertos de larga duración, el tratamiento con pregabalina no estuvo asociado con una pérdida del control glucémico.

Potencial tumorigénico: en estudios preclínicos in vivo de carcinogenicidad, se identificó una incidencia alta e inesperada de hemangiosarcoma en ratones. Se desconoce el significado clínico de dicho hallazgo. Las experiencias clínicas previas a la comercialización de pregabalina no proporcionan un medio directo para la evaluación del potencial de pregabalina para inducir tumores en humanos.

Efectos oftalmológicos: en estudios controlados, un 7% de los pacientes tratados con pregabalina y un 2% de los que recibieron placebo presentaron visión borrosa, la cual se resolvió, en la mayoría de los casos, sin la necesidad de discontinuar el tratamiento. En un estudio oftalmológico prospectivo se reportó asimismo: reducción de la agudeza visual, cambios en el campo visual y alteraciones en el examen fundoscópico. Se desconoce el significado clínico de dichos hallazgos. Los pacientes deben ser instruidos de reportar cualquier alteración en la visión. En pacientes con alteraciones oculares se recomienda un monitoreo ocular más frecuente del habitual.

Falla renal: se han reportado casos de falla renal en pacientes tratados con pregabalina, algunos de los cuales se recuperaron con la discontinuación del tratamiento.

Insuficiencia cardíaca congestiva: durante la experiencia post-comercialización, se reportaron casos de insuficiencia cardíaca congestiva en pacientes ancianos con compromiso cardiovascular que recibían tratamiento con pregabalina para una indicación neuropática. Estos pacientes se recuperaron tras la discontinuación del tratamiento. Se recomienda administrar con precaución en este grupo de pacientes.

Reducción de la motilidad gastrointestinal inferior: durante la experiencia post-comercialización, se han reportado eventos relacionados a la reducción de la motilidad del tracto gastrointestinal inferior (obstrucción

ALEJANDRO SARAFUGLU

Apoderado

Dr. Alejandro B. Jassone
CO-DIRECTOR TÉCNICO
Matrícula Nº 1267

intestinal, íleo paralítico, estreñimiento) cuando pregabalina se administra concomitantemente con drogas que tienen el potencial de producir constipación como, por ejemplo, los analgésicos opiáceos. Se aconseja tomar medidas para prevenir el estreñimiento, especialmente en pacientes de sexo femenino y de edad avanzada, si estas dos drogas son co-administradas.

Encefalopatía: se han reportado casos de encefalopatía, mayormente en pacientes con condiciones subyacentes que pueden precipitar este cuadro.

Elevaciones de la creatinquinasa: el tratamiento con pregabalina se asoció a elevaciones de la creatinquinasa. Incrementos ≥ 3 veces el límite superior normal fueron reportados en el 1,5 % de los pacientes tratados con pregabalina y en el 0,7 % del grupo placebo. En estudios clínicos premarketing se reportaron tres casos de rhabdomiolisis en pacientes tratados con pregabalina. La relación causal entre dichos eventos y el tratamiento con pregabalina no se ha determinado completamente. Los pacientes deberán ser instruidos de reportar inmediatamente cualquier dolor muscular o debilidad, en particular si se acompaña de malestar o fiebre. El tratamiento deberá ser interrumpido si se diagnostica o sospecha miopatía o si se observa un marcado incremento de la creatinquinasa.

Disminución del recuento plaquetario: en estudios clínicos, un 3 % de los pacientes tratados con pregabalina y un 2 % del grupo placebo presentaron una reducción clínicamente significativa del recuento plaquetario. No obstante, el tratamiento con pregabalina no se asoció con un incremento en las reacciones adversas relacionadas con sangrado.

Prolongación del intervalo PR: en un análisis de los ECG de los pacientes enrolados en estudios clínicos, se observó un incremento promedio del intervalo PR de 3-6 milisegundos en pacientes tratados con dosis ≥ 300 mg/día. Sin embargo, no se ha observado un aumento del riesgo en pacientes con intervalo PR previamente aumentado o en pacientes tratados concomitantemente con otras drogas que aumentan dicho intervalo.

Abuso y dependencia: así como con otra droga activa sobre el SNC, se deberá evaluar la historia de abuso de drogas de los pacientes, debiendo los mismos ser observados cuidadosamente en busca de signos de abuso, mal uso o tolerancia de pregabalina.

En estudios clínicos, luego de la discontinuación abrupta o rápida de pregabalina, algunos pacientes reportaron síntomas sugestivos de dependencia tales como insomnio, náusea, cefalea y diarrea.

Uso pediátrico: no se ha establecido la seguridad y eficacia de pregabalina en menores de 18 años.

Uso geriátrico: los estudios clínicos no revelaron diferencias significativas en la seguridad y eficacia entre los pacientes mayores y menores de 65 años. No obstante, la incidencia de las siguientes reacciones adversas fue mayor en pacientes > 65 años con fibromialgia: mareos, visión borrosa, trastornos del equilibrio, temblor, confusión, trastornos en la coordinación, letargo.

Dado que la pregabalina es principalmente eliminada por vía renal, se recomienda un ajuste de dosis en pacientes ancianos con insuficiencia renal.

ALEJANDRO SARAFUGLU

Apoderado

Dr. Massimo Tassone
COORDINADOR TÉCNICO
Matrícula N° 12027

Embarazo: durante la experimentación en ratas y conejos con dosis ≥ 5 veces la dosis máxima recomendada en humanos, se observó un incremento en la incidencia de malformaciones fetales, letalidad, retardo en el crecimiento y trastornos funcionales del sistema reproductor.

En ratas tratadas con pregabalina (500, 1250 ó 2500 mg/kg) durante el período de organogénesis, se observó defectos craneales, incremento en la incidencia de variaciones esqueléticas y retardo en la osificación.

No habiendo estudios adecuados con pregabalina en mujeres embarazadas, el producto debería ser usado durante el embarazo sólo si los beneficios potenciales superan los posibles riesgos para el feto.

Lactancia: pregabalina se excreta en la leche de ratas, pero se desconoce si se excreta en leche humana. Dado que muchas drogas son excretadas en la leche humana, la decisión de discontinuar el tratamiento o la lactancia deberá ser tomada de acuerdo con la importancia que la droga posea para la madre.

Interacciones medicamentosas:

Dado que pregabalina se excreta principalmente por orina como droga inalterada, no es metabolizada en forma apreciable, no inhibe el metabolismo de fármacos in vitro y no se une a proteínas plasmáticas, es improbable que produzca interacciones farmacocinéticas o sea susceptible a ellas.

No se observaron interacciones farmacocinéticas entre pregabalina y las siguientes drogas antiepilépticas: carbamazepina, ácido valproico, lamotrigina, fenitoína, fenobarbital, gabapentina y topiramato.

La pregabalina no inhibe las siguientes isoenzimas: CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 y CYP3A4. En estudios in vitro la pregabalina no indujo la actividad del CYP1A2 ó CYP3A4.

La administración concomitante de pregabalina y oxicodona, lorazepam, o etanol no produjo interacciones farmacocinéticas ni efectos clínicamente importantes en la respiración, pero se observaron efectos aditivos en la función cognitiva o motora.

Los hipoglucemiantes orales (glibenclamida, insulina, metformina) no afectan la farmacocinética de pregabalina. De acuerdo con la práctica clínica actual, ciertos pacientes diabéticos que aumenten de peso durante el tratamiento con pregabalina pueden requerir un ajuste de la dosis del hipoglucemiante. Se recomienda precaución durante la administración concomitante de pregabalina y tiazolidinadionas (Véase ADVERTENCIAS).

La coadministración con diuréticos (furosemida) o con antiepilépticos (tiagabina) no afecta la farmacocinética de la pregabalina.

La coadministración de pregabalina (200 mg 2 veces al día) no tiene efecto sobre la farmacocinética de los anticonceptivos orales noretindrona y etinil estradiol (1mg/35µg, respectivamente) en el estado estacionario en sujetos sanos.

REACCIONES ADVERSAS:

Las reacciones adversas comúnmente observadas en estudios clínicos controlados reportadas con una incidencia ≥ 5 % y dos veces superior a placebo, fueron: mareos, somnolencia, sequedad bucal, edema, visión borrosa, aumento de peso, trastornos del pensamiento (principalmente dificultad de concentración/atención).

ALEJANDRO SARAFUGLU

Apoderado

S. Tassone
CC-DIRECTOR TECNICO
Matricula N° 12627

A continuación se describen otros efectos adversos emergentes de estudios clínicos controlados, observados con frecuencia $\geq 1\%$ y superior a placebo, considerando las indicaciones en forma combinada.

Dermatológicos: prurito, úlceras por decúbito.

Gastrointestinales: constipación, flatulencia, vómitos, náuseas, diarrea, aumento del apetito, distensión abdominal, gastroenteritis, sequedad bucal.

Hematológicos: equimosis.

Metabólicos y Nutricionales: hipoglucemia, retención hídrica, edema, aumento de peso, aumento del apetito.

Musculoesqueléticos: miastenia, artralgia, espasmos musculares, mialgia, calambres en las piernas, debilidad muscular, dolor en las extremidades, dolor de cuello, dolor de espalda, inflamación de las articulaciones.

Neurológicos: neuropatía, ataxia, incoordinación, temblor, amnesia, nerviosismo, trastornos del habla, tic, mioclonía, hipoestesia, letargo, ansiedad, despersonalización, hipertensión, disminución de la libido, nistagmo, parestesia, estupor, mareos, somnolencia, disartria, deterioro de la memoria, alteración de la atención, sedación, trastorno en el equilibrio, parestesias.

Psiquiátricos: confusión, euforia, irritabilidad, desorientación, insomnio, depresión, ansiedad.

Respiratorios: disnea, bronquitis, dolor faringolaríngeo, nasofaringitis.

Sensoriales: visión anormal, diplopía, trastornos oculares, conjuntivitis, otitis media, tinnitus, ambliopía, visión borrosa.

Urogenitales: incontinencia urinaria, anorgasmia, impotencia, disfunción eréctil, frecuencia urinaria.

Cardíacos: taquicardia, bloqueo auriculoventricular de primer grado.

Vasculares: hipotensión, hipertensión.

Laboratorio: aumento de la creatinfosfoquinasa en sangre.

Otros: astenia, injuria accidental; edema facial, infección, cefalea, dolor, síndrome gripal, reacción alérgica, dolor abdominal, fiebre, trastornos de la marcha, sensación de embriaguez, fatiga, edema periférico, dolor de pecho, sensación anormal.

Las reacciones adversas que condujeron a la discontinuación prematura del tratamiento en estudios premarketing afectaron al 14 % de los pacientes tratados con pregabalina, comparado con el 7 % de los pacientes del grupo placebo. Entre las más comunes se incluyen: mareos, somnolencia, ataxia, confusión, astenia, trastornos del pensamiento, visión borrosa, incoordinación y edema periférico.

Reportes post-comercialización: otras reacciones adversas reportadas durante el tratamiento con pregabalina (relación causal desconocida) y no informadas previamente en estudios premarketing incluyen: náuseas, diarrea, insuficiencia cardíaca congestiva, hipersensibilidad, angioedema, agresión, pérdida de conciencia, convulsiones, cefaleas, malestar, pérdida de la visión, queratitis, edema pulmonar, hinchazón de la lengua, síndrome de Stevens Johnson, retención urinaria, ginecomastia, eventos relacionados con la reducción de la motilidad del tracto gastrointestinal inferior cuando pregabalina se administra concomitantemente con drogas que tienen el potencial de producir constipación como, por ejemplo, los analgésicos opiáceos. Además,

ALEJANDRO SARAFUGLU

Apoderado

Dr. Marcelo G. Tassone
CO-DIRECTOR TÉCNICO
Matrícula N° 12627

existen reportes post-comercialización de falla respiratoria y coma en pacientes bajo tratamiento con pregabalina y otros medicamentos depresores del Sistema Nervioso Central.

SOBREDOSIFICACIÓN:

El perfil de reacciones adversas reportado con sobredosis de hasta 15 g no fue clínicamente diferente al observado en pacientes tratados con dosis terapéuticas de pregabalina.

Tratamiento: en caso de sobredosis deberán instituirse medidas de soporte general incluyendo el monitoreo de los signos vitales y la observación del estado clínico del paciente. Se procederá al vaciamiento del contenido gástrico mediante el lavado gástrico o la inducción de la emesis y se establecerá y mantendrá una vía aérea permeable. No existe antídoto específico de la pregabalina. Pregabalina puede ser eliminada por hemodiálisis.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o consultar a los centros toxicológicos del Hosp. Posadas (TE 4654-6648 / 4658-7777) y del Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez (TE. 4962-2247/6666).

PRESENTACIÓN:

Envases conteniendo 15y 30 comprimidos birranurados.

Mantener los medicamentos fuera del alcance de los niños.

“Este medicamento debe ser usado bajo prescripción y vigilancia medica, y no puede repetirse sin nueva receta medica”.

Conservación: Mantener a temperatura no superior a 30° C. Proteger de la humedad.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 54589

Director Técnico: Alejandro Herrmann, Farmacéutico

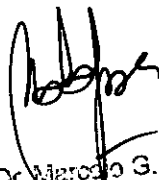
Baliarda S.A.

Saavedra 1260/62 - Buenos Aires

Ultima revisión: ... / .../...

ALEJANDRO SARAFUGLU

Apoderado


Dr. Marcelo G. Tassone
CO-DIRECTOR TECNICO
Matricula N° 12627

Proyecto
Información para el paciente
LINPREL MULTIDOSIS
PREGABALINA
Comprimidos birranurados

Antes de comenzar a tomar el producto, lea detenidamente esta información.

Si tiene alguna duda **CONSULTE A SU MÉDICO.**

Este medicamento ha sido indicado sólo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas, aún si poseen su mismo problema, ya que puede perjudicarlas.

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si tiene cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, **INFÓRMELO INMEDIATAMENTE A SU MÉDICO.**

¿Que contiene LINPREL?

Contiene *pregabalina*, una sustancia que pertenece a una clase de medicamentos denominados antiepilépticos.

¿En qué pacientes está indicado el uso de LINPREL?

LINPREL está indicado para el tratamiento de:

- Dolor neuropático asociado a neuropatía diabética periférica.
- Neuralgia postherpética.
- Adyuvante en pacientes adultos con convulsiones de inicio parcial.
- Fibromialgia.
- Ansiedad generalizada en adultos (según criterios DSM IV).
- Dolor neuropático post-injuría espinal.

¿En qué casos no debo tomar LINPREL?

No debe tomarlo si Usted:

- sufre alergia a la pregabalina o a cualquiera de los demás componentes del producto (ver "Información adicional").

¿Debo informarle a mi médico si padezco algún otro problema de salud?

Sí, Usted debe informarle si:

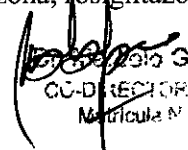
- Ha tenido un empeoramiento del humor depresivo o se ha sentido intranquilo, ansioso, irritable, agresivo, impulsivo.

- Tiene antecedentes de episodios de angioedema (hinchazón de la cara, boca, labios, lengua, garganta) ó está siendo tratado concomitantemente con otros medicamentos asociados a angioedema (como inhibidores de la ECA: enalapril, lisinopril).

- Se encuentra bajo tratamiento con tiazolidinadionas (como pioglitazona, rosiglitazona).

ALEJANDRO SARAFUGLU

Apoderado


Dr. G. Tassone
CO-DIRECTOR TÉCNICO
Matrícula N° 27

- Se encuentra bajo tratamiento con medicamentos antiespásticos (como, metocarbamol, metaxalona, orfenadrina).
- Se encuentra bajo tratamiento con drogas que potencian el estreñimiento (como analgésicos opiáceos: codeína, fentanilo).
- Padece problemas cardíacos incluyendo insuficiencia cardíaca y arritmias.
- Presenta de alteraciones oculares.
- Padece dolor muscular o debilidad, en particular si se acompaña de malestar o fiebre.
- Presenta sangrado o tiene bajo recuento de plaquetas en sangre.
- Presenta problemas renales.
- Usa o ha usado drogas de abuso, o consume o ha consumido en exceso medicamentos con receta médica.

¿Debo informarle a mi médico si estoy embarazada o podría estarlo?

Sí, debe informarle si está embarazada o presume estarlo, como asimismo si planea quedar embarazada.

¿Debo informarle a mi médico si estoy amamantando?

Sí, debe informarle.

¿Debo informarle a mi médico si estoy tomando otros medicamentos?

Sí, incluyendo todos aquellos de venta libre, vitaminas o suplementos dietarios. En especial infórmele si está bajo tratamiento con ciertos medicamentos como:

- Rosiglitazona y pioglitazona (hipoglucemiantes orales).
- Oxidocona.
- Lorazepam.

¿Qué dosis debo tomar de LINPREL y por cuánto tiempo?

Debe tomar la dosis exacta y durante el tiempo que su médico le ha indicado.

Para su información, de acuerdo a la indicación, las dosis orientativas son:

Indicación	Dosis inicial	Dosis Máxima
Fibromialgia	150 mg/día (75 mg 2 veces/día ó 50 mg 3 veces/día)	450 mg/día, en 2 ó 3 tomas diarias.
Dolor neuropático		Dolor neuropático asociado con neuropatía periférica diabética: 300 mg/día en 2 ó 3 tomas diarias.
		Neuralgia postherpética: 600 mg/día en 2 ó 3 tomas diarias.
		Dolor neuropático post-injuria espinal: 600 mg/día en 2 ó 3 tomas diarias.
Pacientes con convulsiones de inicio parcial		600 mg/día, en 2 ó 3 tomas diarias.
Trastorno de ansiedad	600 mg/día en 2 ó 3 tomas diarias.	

ALEJANDRO SARAFUGLU

Apoderado

Dr. Mercedes Fassone
 CORRECTOR TÉCNICO
 Matrícula N° 12627

generalizada en adultos		
-------------------------	--	--

¿Si padezco problemas de riñón, es necesario modificar la dosis de LINPREL?

Sí, si usted padece de insuficiencia renal moderada o severa, es posible que el médico modifique la dosis.

¿Si padezco problemas de hígado, es necesario modificar la dosis de LINPREL?

No es necesario modificar la dosis de LINPREL si usted padece de insuficiencia hepática.

¿En los pacientes ancianos, es necesario modificar la dosis de LINPREL?

Sí, en pacientes ancianos con función renal disminuida, es probable que el médico modifique la dosis.

¿Cómo debo tomar LINPREL?

La dosis diaria indicada debe administrarse en dos a tres tomas por día, con o sin alimentos.

¿Qué debo hacer si necesito interrumpir el tratamiento de LINPREL?

Si usted necesita interrumpir el tratamiento, su médico le indicará como proceder de manera segura.

¿Qué debo hacer si olvido tomar una dosis de LINPREL?

Si usted olvidó tomar una dosis, tómela tan pronto como lo recuerde; en caso de alcanzar el horario de la siguiente toma, no ingiera más que una dosis.

¿Qué debo hacer si tomo una dosis de LINPREL mayor a la indicada por mi médico?

Si toma más de la cantidad indicada de LINPREL, consulte inmediatamente a su médico.

En caso de sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o consultar a los centros toxicológicos del Hospital Posadas (TE 4654-6648 / 4658-7777) o del Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez (TE 4962-2247/6666).

¿Cuáles son los efectos indeseables que puede ocasionarme el tratamiento con LINPREL?

Como todos los medicamentos, LINPREL puede causar efectos indeseables en algunos pacientes.

Los efectos indeseables que se han observado con pregabalina incluyen: mareos, somnolencia, sequedad bucal, edema, visión borrosa, aumento de peso, trastornos del pensamiento (principalmente dificultad de concentración/atención).

Si Usted presenta cualquier otro efecto adverso no mencionado aquí, consulte a su médico.

¿Puedo conducir, operar maquinarias peligrosas o conducir automóviles durante el inicio del tratamiento con LINPREL?

LINPREL puede causar mareos y somnolencia. Evite realizar estas actividades hasta que usted conozca cómo le afecta LINPREL.

¿Puedo consumir alcohol durante el tratamiento con LINPREL?

No tome alcohol durante el tratamiento con LINPREL, ya que puede provocar efectos indeseables.

¿Cómo debo conservar LINPREL?

Debe conservarse a una temperatura no superior a los 30°C y protegido de la humedad.

No utilice LINPREL después de su fecha de vencimiento.

Mantenga este y todo otro medicamento fuera del alcance de los niños.

ALEJANDRO SARAFOLU

Apoderado


 Dr. Marcelo G. Tassone
 COORDINADOR TECNICO
 Matrícula Nº 12627

INFORMACIÓN ADICIONAL

Cada comprimido birranurado de contiene:

Pregabalina 75,0 mg

Excipientes: lactosa monohidrato, almidón de maíz, lauril sulfato de sodio, dióxido de silicio coloidal, óxido férrico amarillo, talco, estearato de magnesio, c.s.p. 1 comprimido.

Contenido del envase

Envases con 15 y 30 comprimidos.

“Este medicamento debe ser usado bajo prescripción y vigilancia médica, y no puede repetirse sin nueva receta médica”

Si necesitara mayor información sobre efectos adversos, interacciones con otros medicamentos, contraindicaciones, precauciones o cualquier otro aspecto, podrá consultar el prospecto de LINPREL en la página web de Baliarda: www.baliarda.com.ar

Ante cualquier inconveniente con el producto, 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

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado Nro. 54589

Director Técnico: Alejandro Herrmann, Farmacéutico.

Baliarda S.A.

Saavedra 1260/62 - Buenos Aires.

Última revisión: .../.../...

ALEJANDRO SARAFUGLU

Apoderado

Dr. Marcelo G. Tassone
CO-DIRECTOR TÉCNICO
Matrícula N° 12627