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

DISPOSICIÓN Nº 0759

BUENOS AIRES, 01 FEB 2011

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-015842-10-5 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C., solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos y prospectos para la Especialidad Medicinal denominada NEURISTAN / PREGABALINA, Forma farmacéutica y concentración: CÁPSULAS, 75mg – 150mg – 300mg, aprobada por Certificado Nº 55.118.

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.

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 Nº 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

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

DISPOSICIÓN Nº 0759

Que a fojas 173 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de rótulos y prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada NEURISTAN / PREGABALINA, aprobada por Certificado Nº 55.118 y Disposición Nº 3780/09, propiedad de la firma LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C., cuyos textos constan de fojas 113 a 118, 133 a 138 y 153 a 158, para los rótulos y de fojas 119 a 132, 139 a 152 y 159 a 172, para los prospectos.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 3780/09 los rótulos autorizados por las fojas 113 a 118 y los prospectos autorizados por las fojas 119 a 132, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

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

DISPOSICIÓN Nº 0759

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 Nº 55.118 en los términos de la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; gírese a la Coordinación de Informática a los efectos de su inclusión en el legajo electrónico, por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, gírese al Departamento de Registro para que efectúe la agregación del Anexo de modificaciones al certificado original y entrega de la copia autenticada de la presente Disposición. Cumplido, archívese PERMANENTE.

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-015842-10-5

DISPOSICION Nº 0759

Dr. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

js

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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición Nº.....0759..... a los efectos de su anexado en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal Nº 55.118 y de acuerdo a lo solicitado por la firma LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: NEURISTAN / PREGABALINA, Forma farmacéutica y concentración: CÁPSULAS, 75mg – 150mg – 300mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal Nº 3780/09.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-022852-08-4.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Rótulos y prospectos.	Anexo de Disposición N° 3780/09.-	Rótulos de fs. 113 a 118, 133 a 138 y 153 a 158, corresponde desglosar de fs. 113 a 118. Prospectos de fs. 119 a 132, 139 a 152 y 159 a 172, corresponde desglosar de fs. 119 a 132.-

El presente sólo tiene valor probatorio anexado 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 LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C., Titular del Certificado de Autorización Nº 55.118 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....,del mes de.....01 FEB. 2011....de 2011

Expediente Nº 1-0047-0000-015842-10-5

DISPOSICIÓN Nº **0759**

Dr. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

js

0759

DECRETO N° 150/92 y su modificatoria DECRETO 177/93

RESOLUCION CONJUNTA 470/92 y 268/92

ARTICULO 3° - INCISO c) PROYECTO DE ROTULO

PROYECTO DE ROTULO

NEURISTAN

PREGABALINA, 75 mg

Cápsulas

Fecha de vencimiento:

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

Contenido: 10 cápsulas

Fórmula:

Cada cápsula contiene:

Pregabalina	75,000 mg
Excipientes:	
Almidón pregelatinizado	7,250 mg
Dióxido de silicio coloidal	0,875 mg
Talco	4,375 mg

Forma de conservación:

- Conservar en lugar fresco y seco, a temperatura menor a 30°C.
- Mantener alejado del alcance de los niños.

Dirección Técnica: Dr. Luis M. Radici – Farmacéutico.

MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD.

Precio de venta: $ Certificado N°

Lote N°

Laboratorios CASASCO S.A.I.C.

Boyacá 237 Buenos Aires

Nota: El mismo rótulo llevará el envase con 15, 30 y 60 cápsulas.

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

Dr. RICARDO FELIPE COSTANZO
FARMACÉUTICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
MAT. PROF. 11.037

0759

Dirección de Evaluación de Medicamentos
A.N.M.A.T.

DECRETO N° 150/92 y su modificatoria DECRETO 177/93

RESOLUCION CONJUNTA 470/92 y 268/92

ARTICULO 3° - INCISO c) PROYECTO DE ROTULO

PROYECTO DE ROTULO

NEURISTAN

PREGABALINA, 75 mg

Cápsulas

Fecha de vencimiento:

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

Contenido: 500 cápsulas

Fórmula:

Cada cápsula contiene:

Pregabalina	75,000 mg
Excipientes:	
Almidón pregelatinizado	7,250 mg
Dióxido de silicio coloidal	0,875 mg
Talco	4,375 mg

USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO

Forma de conservación:

- Conservar en lugar fresco y seco, a temperatura menor a 30°C.
- Mantener alejado del alcance de los niños.

Dirección Técnica: Dr. Luis M. Radici – Farmacéutico.

MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD.

Certificado N°

Lote N°

Laboratorios CASASCO S.A.I.C.

Boyacá 237 Buenos Aires

Nota: El mismo rótulo llevará el envase con 1.000 cápsulas.

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

Dr. RICARDO FELIPE COSTANZO
FARMACÉUTICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
MAT. PROF. 11.037

0759

FOLIO 115

DECRETO N° 150/92 y su modificatoria DECRETO 177/93

RESOLUCION CONJUNTA 470/92 y 268/92

ARTICULO 3° - INCISO c) PROYECTO DE ROTULO

PROYECTO DE ROTULO

NEURISTAN

PREGABALINA, 150 mg

Cápsulas

Fecha de vencimiento:

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

Contenido: 10 cápsulas

Fórmula:

Cada cápsula contiene:

Pregabalina .....150,000 mg

Excipientes:

Almidón pregelatinizado ..... 14,500 mg

Dióxido de silicio coloidal ..... 1,750 mg

Talco ..... 8,750 mg

Forma de conservación:

- Conservar en lugar fresco y seco, a temperatura menor a 30°C.
- Mantener alejado del alcance de los niños.

Dirección Técnica: Dr. Luis M. Radici – Farmacéutico.

MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD.

Precio de venta: Certificado N°

Lote N°

Laboratorios CASASCO S.A.I.C.

Boyacá 237 Buenos Aires

Nota: El mismo rótulo llevará el envase con 15, 30 y 60 cápsulas.

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

Dr. RICARDO FELIPE COSTANZO
FARMACÉUTICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
MAT. PROF. 11.037

0759

Dirección de Evaluación de Medicamentos A.N.M.A.T.

DECRETO N° 150/92 y su modificatoria DECRETO 177/93

RESOLUCION CONJUNTA 470/92 y 268/92

ARTICULO 3° - INCISO c) PROYECTO DE ROTULO

PROYECTO DE ROTULO

NEURISTAN

PREGABALINA, 150 mg

Cápsulas

Fecha de vencimiento:

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

Contenido: 500 cápsulas

Fórmula:

Cada cápsula contiene:

Pregabalina ..... 150,000 mg

Excipientes:

Almidón pregelatinizado ..... 14,500 mg

Dióxido de silicio coloidal ..... 1,750 mg

Talco ..... 8,750 mg

USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO

Forma de conservación:

- Conservar en lugar fresco y seco, a temperatura menor a 30°C.
- Mantener alejado del alcance de los niños.

Dirección Técnica: Dr. Luis M. Radici – Farmacéutico.

MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD.

Certificado N°

Lote N°

Laboratorios CASASCO S.A.I.C.

Boyacá 237 Buenos Aires

Nota: El mismo rótulo llevará el envase con 1.000 cápsulas.

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

Dr. RICARDO FELIPE COSTANZO
FARMACEUTICO
CO-DIRECTOR TECNICO
MAT. PROF. 11.037

Dirección de Evaluación de Medicamentos
FOLIO

DECRETO N° 150/92 y su modificatoria DECRETO 177/93

RESOLUCION CONJUNTA 470/92 y 268/92

ARTICULO 3° - INCISO c) PROYECTO DE ROTULO

PROYECTO DE ROTULO

NEURISTAN

PREGABALINA, 300 mg

Cápsulas

Fecha de vencimiento:

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

Contenido: 10 cápsulas

Fórmula:

Cada cápsula contiene:

Pregabalina ..... 300,000 mg

Excipientes:

Almidón pregelatinizado ..... 29,000 mg

Dióxido de silicio coloidal ..... 3,500 mg

Talco ..... 17,500 mg

Forma de conservación:

- Conservar en lugar fresco y seco, a temperatura menor a 30°C.
- Mantener alejado del alcance de los niños.

Dirección Técnica: Dr. Luis M. Radici – Farmacéutico.

MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD.

Precio de venta: Certificado N°

Lote N°

Laboratorios CASASCO S.A.I.C.

Boyacá 237 Buenos Aires

Nota: El mismo rótulo llevará el envase con 15, 30 y 60 cápsulas.

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

Dr. RICARDO FELIPE COSTANZO
FARMACÉUTICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
MAT. PROF. 11.037

0759

Dirección de Evaluación de Medicamentos
FOLIO 98
A.N.M.A.T.

DECRETO N° 150/92 y su modificatoria DECRETO 177/93

RESOLUCION CONJUNTA 470/92 y 268/92

ARTICULO 3° - INCISO c) PROYECTO DE ROTULO

PROYECTO DE ROTULO

NEURISTAN

PREGABALINA, 300 mg

Cápsulas

Fecha de vencimiento:

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

Contenido: 500 cápsulas

Fórmula:

Cada cápsula contiene:

Pregabalina ..... 300,000 mg

Excipientes:

Almidón pregelatinizado ..... 29,000 mg

Dióxido de silicio coloidal ..... 3,500 mg

Talco ..... 17,500 mg

USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO

Forma de conservación:

- Conservar en lugar fresco y seco, a temperatura menor a 30°C.
- Mantener alejado del alcance de los niños.

Dirección Técnica: Dr. Luis M. Radici – Farmacéutico.

MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD.

Certificado N°

Lote N°

Laboratorios CASASCO S.A.I.C.

Boyacá 237 Buenos Aires

Nota: El mismo rótulo llevará el envase con 1.000 cápsulas.

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

Dr. RICARDO FELIPE COSTANZO
FARMACÉUTICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
MAT. PROF. 11.037

Dirección de Evaluación FOLIO 119 A.N.M.A.T.

DECRETO N° 150/92 y su modificatoria DECRETO 177/93

RESOLUCION CONJUNTA 470/92 y 268/92

ARTICULO 3° - INCISO d) PROYECTO DE PROSPECTO

PROYECTO DE PROSPECTO

NEURISTAN

PREGABALINA, 75, 150 y 300 mg

Cápsulas

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

Fórmulas

Cápsulas x 75 mg

Cada cápsula contiene:

Pregabalina ..... 75,000 mg

Excipientes:

Almidón pregelatinizado ..... 7,250 mg

Dióxido de silicio coloidal ..... 0,875 mg

Talco ..... 4,375 mg

Cápsulas x 150 mg

Cada cápsula contiene:

Pregabalina .....150,000 mg

Excipientes:

Almidón pregelatinizado ..... 14,500 mg

Dióxido de silicio coloidal ..... 1,750 mg

Talco ..... 8,750 mg

Cápsulas x 300 mg

Cada cápsula contiene:

Pregabalina ..... 300,000 mg

Excipientes:

Almidón pregelatinizado ..... 29,000 mg

Dióxido de silicio coloidal ..... 3,500 mg

Talco ..... 17,500 mg

Acción Terapéutica: antiepiléptico. Código ATC: N03A.

Dirección de Evaluación de Productos Biomédicos FOLIO 120 A.N.M.A.T.

Indicaciones: tratamiento del dolor neuropático periférico en adultos. En epilepsia: terapia adjunta de las crisis parciales con o sin generalización secundaria en adultos. Tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada (TAG) en adultos. Fibromialgia.

Acción Farmacológica:

Propiedades Farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Pregabalina, es un análogo del ácido gamma-aminobutírico (GABA) (ácido (S)-3-(aminometil)-5-metihexanoico).

Mecanismo de acción

La pregabalina se une a una subunidad auxiliar (proteína α_2-δ) de los canales de calcio voltaje dependientes en el Sistema Nervioso Central, desplazando potencialmente a [^{3}H]-gabapentina.

Experiencia clínica

Dolor neuropático

Se ha demostrado la eficacia en estudios en neuropatía diabética y neuralgia post-herpética. No se ha estudiado la eficacia en otros modelos de dolor neuropático. La pregabalina se ha estudiado en 9 estudios clínicos controlados con una duración de hasta 13 semanas y dos administración al día (DVD) y con una duración de hasta 8 semanas y tres administraciones al día (TVD). En términos generales, los perfiles de seguridad y eficacia para los regímenes posológicos de dos y tres veces al día fueron similares.

En ensayos clínicos de hasta 13 semanas de duración, se observó una reducción del dolor a la primera semana de tratamiento y se mantuvo a lo largo del período de tratamiento.

En ensayos clínicos controlados, el 35% de los pacientes tratados con pregabalina y el 18% de los pacientes tratados con placebo experimentaron una mejoría de un 50% en la escala de dolor. En el caso de los pacientes que no experimentaron somnolencia, dicha mejoría se observó en un 33% de los pacientes tratados con pregabalina y en un 18% de los pacientes tratados con placebo. En el caso de los pacientes que experimentaron somnolencia, los porcentajes que respondieron fueron del 48% para pregabalina y 16% para placebo.

Epilepsia

La pregabalina se ha estudiado en 3 estudios clínicos controlados con una duración

Dirección de Evaluación de Productos FOLIO 124 A.N.M.A.T.

de hasta 12 semanas tanto con dos (DVD) como con tres administraciones al día (TVD). En términos generales, los perfiles de seguridad y eficacia para los regímenes posológicos de dos y tres veces al día fueron similares.

Se observó una reducción en la frecuencia de la crisis a la primer semana de tratamiento.

Trastorno de ansiedad generalizada

La pregabalina se ha evaluado en 6 estudios controlados de 4-6 semanas de duración, un estudio en ancianos de 8 semanas de duración y un estudio a largo plazo de prevención de recaídas con una fase doble ciego de prevención de recaídas de 6 meses de duración.

En la primera semana se observó un alivio de los síntomas del TAG como se reflejó en la Escala de Valoración de la Ansiedad de Hamilton (HAM-A).

En los estudios clínicos controlados (4-8 semanas de duración) el 52% de los pacientes tratados con pregabalina y el 38% de los que recibieron placebo mejoraron la puntuación total de la HAM-A en el menos un 50% desde la vista basal hasta la finalización del estudio.

Fibromialgia: la eficacia de la pregabalina para el manejo de la fibromialgia fue establecida en dos estudios: un estudio multicéntrico doble ciego de 14 semanas de duración, y otro estudio de suspensión randomizado de 6 meses de duración. Ambos estudios incorporaron pacientes con un diagnóstico de fibromialgia según los criterios del Colegio Americano de Reumatología: dolor difuso por 3 meses y dolor presente en 11 ó más de un grupo de 18 sitios específicos. Ambos estudios mostraron una reducción del dolor según la escala analógica visual. Además la mejoría fue demostrada con la evaluación global del paciente y con el cuestionario de impacto de fibromialgia.

Farmacocinética: los parámetros farmacocinéticos de pregabalina en el estado estable 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 una hora tras la administración tanto de dosis única como de dosis múltiples. La biodisponibilidad oral de pregabalina se estima que es ≥ 90% y es independiente de la dosis. Tras la administración repetida,

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

Dirección de Evaluación de Medicamentos FOLIO 122 A.N.M.A.T.

el estado estable se alcanza dentro de 24 a 48 horas. La velocidad de absorción de pregabalina disminuye cuando se administra con alimentos, produciéndose un descenso en la Cmax de aproximadamente un 25-30% y un retraso en el tmax hasta aproximadamente 2,5 horas. Sin embargo, la administración de pregabalina junto con alimentos no tiene ningún efecto clínicamente significativo sobre el grado de absorción de pregabalina.

Distribución: en estudios preclínicos, se ha visto que la pregabalina atraviesa la barrera hematoencefálica en ratones, ratas y monos. Se ha visto que la pregabalina atraviesa la placenta en ratas y está presente en la leche de ratas lactantes. En humanos, el volumen de distribución aparente de la pregabalina tras la administración oral es de aproximadamente 0,56 l/kg. La pregabalina no se une a las proteínas plasmáticas.

Metabolismo: la pregabalina sufre un metabolismo insignificante en humanos. Tras una dosis de pregabalina marcada isotópicamente, aproximadamente el 98% de la radioactividad recuperada en la orina procedía de pregabalina inalterada. El derivado N-metilado de pregabilina, metabolito principal de ésta encontrado en orina, representó el 0,9% de la dosis. En estudios preclínicos, no hubo indicios de que el S-enantiómero de pregabalina se racemice al R-enantiómero.

Eliminación: la pregabalina se elimina del sistema circulatorio principalmente mediante excreción renal como fármaco inalterado.

La vida media de eliminación promedio de pregabalina es de 6,3 horas. El clearance plasmático y renal de pregabalina son directamente proporcionales al clearance de creatinina (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 1).

Linealidad/no linealidad: la farmacocinética de pregabalina es lineal en el rango de dosis diaria recomendada. La variabilidad farmacocinética interindividual de pregabalina es baja (<20%). La farmacocinética de dosis múltiples es predecible a partir de los datos obtenidos con dosis única. Por tanto, no es necesario llevar un monitoreo de rutina de las concentraciones plasmáticas de pregabalina.

Farmacocinética en grupos especiales de pacientes:

Sexo: los ensayos clínicos indican que el sexo no tiene influencia clínicamente sig-

Dirección de Evaluación de Medicamentos FOLIO 123 A.N.M.A.T.

nificativa sobre las concentraciones plasmáticas de pregabalina.

Alteración de la función renal: el clearance de pregabalina es directamente proporcional al clearance de creatinina. Además, la pregabalina se elimina del plasma de forma eficaz mediante hemodiálisis (tras una sesión de hemodiálisis de 4 horas, las concentraciones plasmáticas de pregabalina se reducen aproximadamente al 50%). Dado que la eliminación por vía renal es la principal vía de eliminación, en pacientes con insuficiencia renal es necesaria una reducción de la dosis y una dosis complementaria tras la hemodiálisis (ver Tabla 1).

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

Ancianos (mayores de 65 años): el clearance de pregabalina tiende a disminuir al aumentar la edad. Este descenso en el clearance de pregabalina oral está en relación con el descenso del clearance de creatinina asociado con el aumento de la edad. Podría requerirse una reducción de la dosis de pregabalina en pacientes que tengan la función renal alterada debido a la edad (ver Posología y forma de Administración – Tabla 1).

Posología y Modo de administración: el rango de dosis es de 150 a 600 mg al día, fraccionados en dos o tres tomas.

NEURISTAN se puede administrar con o sin alimentos.

Dolor neuropático

El tratamiento con NEURISTAN se puede iniciar con 150 mg al día. De acuerdo con la respuesta y tolerabilidad individual, la dosificación se puede aumentar hasta 300 mg al día después de un intervalo de 3 a 7 días; en caso necesario alcanzar una dosis máxima de 600 mg al día después de un intervalo adicional de 7 días.

Epilepsia

Como terapia adyuvante el tratamiento con NEURISTAN se puede iniciar con una dosis de 150 mg al día. De acuerdo con la respuesta y tolerabilidad individual de cada paciente, la dosis se puede aumentar a 300 mg al día después de una semana.

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

Dirección de Evaluación de Medicamentos
FOLIO 124
A.N.M.A.T.

Dosis máxima, después de una semana adicional, 600 mg al día.

Tratamiento de ansiedad generalizada

Se debe reevaluar de forma periódica la necesidad del tratamiento.

El tratamiento con NEURISTAN se puede iniciar con una dosis de 150 mg al día. De acuerdo con la respuesta y tolerabilidad individual, la dosis se puede aumentar a 300 mg al día después de una semana. Tras una semana adicional, la dosis se puede llevar a 450 mg al día. Dosis máxima, después de una semana adicional, 600 mg al día.

Tratamiento de la fibromialgia: la dosis recomendada de NEURISTAN es 300 a 450 mg/día. Debe comenzarse con 150 mg/día en dos tomas pasando a 300 mg/día en dos tomas al cabo de una semana según eficacia y tolerancia. Los pacientes que no se benefician con 300 mg/día pueden pasar a 450 mg/día en 2 tomas. En vista de la aparición de efectos adversos dosis dependiente, no se recomienda la utilización de dosis superiores a 450 mg/día.

Interrupción del tratamiento con pregabalina

De acuerdo con la práctica clínica actual, si se tiene que interrumpir el tratamiento con NEURISTAN, tanto en el caso de epilepsia como de dolor neuropático, se deberá hacer de forma gradual durante un período mínimo de 1 semana.

Pacientes con alteración de la función renal

La pregabalina se elimina del sistema circulatorio principalmente por excreción renal como fármaco inalterado. Dado que el clearance plasmático de pregabalina es directamente proporcional al clearance de creatinina (ver Propiedades Farmacocinéticas), la reducción de la dosis en pacientes con función renal alterada se deberá realizar de forma individualizada de acuerdo al clearance de creatinina (Ccr), tal como se indica en la Tabla 1, que se ha determinado usando la fórmula siguiente:

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

La pregabalina se elimina del plasma de forma eficaz mediante hemodiálisis (50% del fármaco en 4 horas). En pacientes sometidos a hemodiálisis, se debe ajustar la

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

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 1).

Tabla 1. Ajuste de dosis de pregabalina de acuerdo a la función renal.

Clearance de Creatinina (Ccr) (ml/min)	Dosis Diaria Total de Pregabalina*		Posología
	Dosis inicial (mg/día)	Dosis máxima (mg/día)	
≥ 60	150	600	DVD o TVD
≥ 30 - < 60	75	300	DVD o TVD
≥ 15 - < 30	25 – 50	150	UVD o DVD
< 15	25	75	UVD
Dosis complementaria tras la hemodiálisis (mg)			
	25	100	Dosis única **

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 las 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 (ver Propiedades Farmacocinéticas).

Uso en niños y adolescentes (de 12 a 17 años de edad)

No se ha establecido la seguridad y eficacia de la pregabalina en niños menores de 12 años ni en adolescentes.

No se recomienda el uso en niños.

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 (ver Uso en pacientes con alteración de la función renal).

Contraindicaciones: hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Advertencias y Precauciones especiales de uso

Riesgo de angioedema con compromiso vital

Dirección de ... FOLIO 126 A.N.M.A.T.

Han habido informes post-marketing de angioedema en pacientes en tratamiento agudo y crónico con pregabalina. Los síntomas específicos incluyeron edematización de cara, boca (lengua, labios, encías) y cuello (Fauces y laringe). Ha habido comunicaciones de angioedema del aparato respiratorio con riesgo de vida.
NEURISTAN debe prescribirse con precaución en pacientes con antecedentes de angioedema. Además, aquellos pacientes bajo tratamiento con fármacos que pueden inducir angioedema (por ACE inhibidores), suelen tener riesgo aumentado de angioedema.
Resultados de un estudio sugieren un aumento del riesgo de ideas o comportamientos 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 en 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 randomizados a alguna de las drogas antiepilépticas tuvieron casi el doble del riesgo de tener ideación o comportamiento suicida comparados con los pacientes randomizados 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 sí 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.
Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, con deficiencia de Lapp lactasa o con mala absorción de glucosa-galactosa, no deben tomar este medicamento.

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

Dirección de Evaluación de Medicamentos
FOLIO 12
A.N.M.A.T.

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.

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 tanto, se debe aconsejar a los pacientes que tengan precaución hasta que se familiaricen con los efectos potenciales del fármaco.

No hay datos suficientes que permitan suprimir la medicación antiepiléptica concomitante, tras alcanzar el control de las crisis con pregabalina en el tratamiento combinado, para lograr la monoterapia con pregabalina.

En algunos pacientes se han observado síntomas de retirada tras la interrupción del tratamiento con pregabalina tanto a corto como a largo plazo. Se ha mencionado los siguientes acontecimientos: insomnio, dolor de cabeza, náuseas, diarrea, síndrome gripal, nerviosismo, depresión, dolor, sudoración y mareos. Se debe informar al paciente sobre esto al inicio del tratamiento.

Con respecto a la interrupción del tratamiento de pregabalina a largo plazo no hay datos sobre la incidencia y gravedad de los síntomas de retirada en relación a la duración del tratamiento y a la dosis de pregabalina.

Abuso de medicamentos y dependencia

La experiencia clínica con pregabalina anterior a la comercialización no reveló una tendencia para un síndrome de retirada o cualquier otro comportamiento en busca de droga. Sin embargo, como con cualquier medicamento activo en el SNC, se debe evaluar con cuidado los antecedentes de los pacientes respecto al abuso de medicamentos y controlar a los pacientes observados si se presentan signos de uso equivocado o abuso (por ejemplo, desarrollo de tolerancia, incremento de dosis, comportamiento de búsqueda de droga).

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Como la pregabalina se excreta principalmente inalterada en orina, con un metabolismo insignificante en humanos (<2% de la dosis recuperada en orina en forma de metabolitos), no inhibe el metabolismo de fármacos "in vitro" y no se une a proteínas plasmáticas, no es probable que produzca interacciones farmacocinéticas o sea susceptible a las mismas.

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

Dirección de Evaluación de Productos Biológicos FOLIO 128 A.N.M.A.T.

En los estudios "in vivo", no se observaron interacciones farmacocinéticas relevantes desde el punto de vista clínico entre pregabalina y fenitoína, carbamazepina, ácido valproico, lamotrigina, gabapentina, lorazepam, oxicodona o etanol. Los hipoglucemiantes orales, diuréticos, insulina, fenobarbital, tiagabina y topiramato no presentan un efecto clínicamente importante sobre el clearance de pregabalina.

Debido a la posibilidad de desarrollo de angioedema (ver Advertencias y Precauciones) NEURISTAN puede asociarse con precaución con drogas que puedan inducirlo (por ACE inbidores).

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

Dosis múltiples orales de pregabalina administrada junto con oxicodona, lorazepam o etanol no produjeron efectos clínicamente importantes sobre la respiración. La pregabalina parece tener un efecto aditivo en la alteración de la función cognitiva y motora causada por oxicodona. La pregabalina puede potenciar los efectos del etanol y lorazepam. No se realizaron estudios farmacodinámicos específicos de interacción en voluntarios ancianos.

Embarazo y Lactancia: no existen datos suficientes sobre la utilización de pregabalina en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva. Se desconoce el posible riesgo en seres humanos. Por tanto, NEURISTAN no debe utilizarse durante el embarazo a menos que el beneficio para la madre supere el riesgo potencial para el feto. Las mujeres en edad fértil deben utilizar un método anticonceptivo eficaz.

Se desconoce si pregabalina se excreta en la leche materna humana; sin embargo, está presente en la leche de las ratas. Por lo tanto, no se recomienda la lactancia materna durante el tratamiento con pregabalina.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

NEURISTAN puede causar mareos y somnolencia por lo que puede afectar la capacidad de conducir o de utilizar máquinas. Se aconseja a los pacientes que no conduzcan, manejen maquinaria pesada o se dediquen a otras actividades potencialmente peligrosas hasta que se sepa si este medicamento afecta su capacidad

Dirección de Evaluación de Productos FOLIO 129 A.N.M.A.T.

para realizar estas actividades.

Reacciones adversas: el programa clínico de pregabalina incluyó a más de 9.000 pacientes expuestos a pregabalina, de los que más de 5.000 participaron en ensayos doble ciego controlados con placebo.

Las reacciones adversas comunicadas con más frecuencia fueron mareos y somnolencia. Generalmente, las reacciones adversas fueron de intensidad leve a moderada. En todos los estudios controlados, la tasa de abandono a causa de reacciones adversas fue del 13% 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.

En la tabla siguiente se relacionan todas las reacciones adversas, que tuvieron lugar con una incidencia superior a la detectada con placebo y en más de un paciente ordenadas por sistema y frecuencia [muy frecuentes (>1/100, > 1/10), poco frecuentes (>1/1.000 y > 1/100) y raras (>1/1000)].

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

Sistema	**Reacciones adversas**
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Raras	Neutropenia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Frecuentes	Aumento del apetito
Poco frecuentes	Anorexia
Raras	Hipoglucemia
Trastornos psiquiátricos	
Frecuentes	Euforia, confusión, disminución de la libido, irritabilidad.
Poco frecuentes	Despersonalización, anorgasmia, inquietud, depresión, agitación, cambios del humor, exacerbación del insomnio, estado de ánimo depresivo, dificultad para encontrar palabras, alucinaciones, sueños extraños, aumento de la libido, ataques de pánico, apatía.
Raras	Desinhibición, estado de ánimo elevado
Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuentes	Mareos, somnolencia
Frecuentes	Ataxia, alteraciones en la atención coordinación anormal, deterioro de la memoria, temblor, disartria, parestesias.
Poco frecuentes	Trastorno cognitivo, hipoestesia, defecto del campo visual, nistagmo, trastornos del habla, mioclonía, hiporreflexia, discinesia, hiperactividad psicomotora, mareo postural, hiperestesia, ageusia, sensación de ardor, temblor intencional,

Dirección de Productos Sanitarios FOLIO 130 A.N.M.A.T.

	estupor, síncope.
Raras	Hipocinesia, parosmia, disgrafia
Trastornos oculares	
Frecuentes	Visión borrosa, diplopía.
Poco frecuentes	Trastornos visuales, sequedad ocular, edema ocular, disminución de la agudeza visual, dolor ocular, astenopía, epífora.
Raras	Fotopsia, irritación ocular, midriasis, osilopsia, percepción profunda visual alterada, pérdida de la visión periférica, estrabismo, brillo visual.
Trastornos del oído y del laberinto	
Frecuentes	Vértigo
Raras	Hiperacusia
Trastornos cardíacos	
Poco frecuentes	Taquicardia
Raras	Bloqueo auriculoventricular de primer grado, taquicardia sinusal, arritmia sinusal, bradicardia sinusal.
Trastornos vasculares	
Poco frecuentes	Rubor, sofocos
Raras	Hipotensión, frío periférico, hipertensión
Trastornos respiratorios, toráxicos y mediastínicos	
Poco frecuente	Disnea, sequedad nasal
Raras	Nasofaringitas, tos, congestión nasal, epistaxis, rinitis, ronquidos, opresión en la garganta.
Trastornos gastrointestinales	
Frecuentes	Sequedad de boca, constipación, vómitos, flatulencia.
Poco frecuentes	Distensión abdominal, hipersecreción salival, enfermedad de reflujo gastroesofágico, hipoestesia oral.
Raras	Ascitis, disfagia, pancreatitis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Poco frecuentes	Sudoración, erupción papular.
Raras	Sudor frío, urticaria
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Poco frecuentes	Espasmos muscular, edema articular, calambres musculares, mialgia, artralgia, lumbalgia, dolor en las extremidades, rigidez muscular.
Raras	Espasmo, cervical, nucalgia, rabdomiolisis.
Trastornos renales y urinarios	
Poco frecuentes	Disuria, incontinencia urinaria
Raras	Oliguria, insuficiencia renal
Trastornos del aparato reproductor y de las mamas	
Frecuentes	Disfunción eréctil
Poco frecuentes	Retraso en la eyaculación, disfunción sexual.
Raras	Amenorrea, dolor de mamas, secreción mamaria, dismenorrea, hipertrofia mamaria.
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Frecuentes	Fatiga, edema periférico, sensación de embriaguez, edema, marcha anormal.
Poco frecuentes	Astenia, caídas, sed, opresión en el pecho.
Raras	Dolor exacerbado, anasarca, pirexia, escalofríos.
Exploraciones complementarias	
Frecuentes	Aumento de peso
Poco frecuentes	Aumento de la alanita aminotransferasa, aumento de la creatinfosfoquinasa plasmática, aumento de la aspartato

	aminotransferasa, disminución del número de plaquetas.
Raras	Aumento de la glucemia, aumento de la creatinina plasmática, reducción de la potasemia, reducción de peso, reducción del número de leucocitos.

En algunos pacientes se han observado síntomas de retirada tras la interrupción del tratamiento con pregabalina tanto a corto como a largo plazo. Se han mencionado los siguientes acontecimientos: insomnio, dolor de cabeza, náuseas, diarrea, síndrome gripal, nerviosismo, depresión, dolor, sudoración y mareos. Se debe informar al paciente sobre esto al inicio del tratamiento.

Con respecto a la interrupción del tratamiento de pregabalina a largo plazo no hay datos sobre la incidencia y gravedad de los síntomas de retirada en relación a la duración del tratamiento y a la dosis de pregabalina.

Experiencia Post-Comercialización:

Se han reportado los siguientes eventos adversos:

- Angioedema (ver Advertencias)
- Desórdenes del Sistema Nervioso: cefalea.
- Desórdenes gastrointestinales: han sido reportados raros casos de edema lingual. Náuseas.
- Desórdenes de la piel y subcutáneo: han sido reportados raros casos de edema facial.

Sobredosificación: En sobredosis de hasta 15 g no se comunicaron reacciones adversas no esperadas. El tratamiento de la sobredosis de pregabalina debe incluir medidas generales de soporte y puede incluir hemodiálisis si fuese necesario (ver Posología y Forma de Administración - Tabla 1).

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

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

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

Optativamente otros Centros de Intoxicaciones.

Presentación: Envases con 10, 15, 30 y 60 cápsulas.

Fecha de última revisión: ../../..

Forma de conservación:

- Conservar en lugar fresco y seco, a temperatura menor a 30°C.

0759

Dirección de Evaluación de Medicamentos
FOLIO 132
A.N.M.A.T.

- Mantener alejado del alcance de los niños.

Dirección Técnica: Dr. Luis M. Radici – Farmacéutico.

MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD.

Certificado N°

Laboratorios CASASCO S.A.I.C.

Boyacá 237 Buenos Aires

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.