



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

"2013 - AÑO DEL BICENTENARIO DE LA ASAMBLÉA GENERAL CONSTITUYENTE DE 1813"

DISPOSICIÓN N° 1618

BUENOS AIRES, 14 MAR 2013

VISTO el Expediente n° 1-47-4110/12-1 del Registro de esta Administración Nacional; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma BALIARDA S.A. solicita una nueva forma farmacéutica para la especialidad medicinal denominada LINPREL / PREGABALINA Certificado n° 54.589.

Que lo solicitado se encuadra en los términos de la Ley N° 16.463, Decreto reglamentario N° 9.763/64, Decreto N° 150/92 (t.o. Decreto N° 177/93) y normas complementarias.

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

Que la Dirección de Evaluación de Medicamentos y el Instituto Nacional de Medicamentos han tomado la intervención de su competencia.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un

LD
21



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

"2013 - AÑO DEL BICENTENARIO DE LA ASAMBLEA GENERAL CONSTITUYENTE DE 1813"

DISPOSICIÓN N° 1618

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.

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

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase a la firma BALIARDA S.A. para la especialidad medicinal que se denominará LINPREL 75 PRACTIDOSIS / PREGABALINA 75 MG la nueva forma farmacéutica de COMPRIMIDOS BIRANURADOS, según datos característicos del producto que se detallan en el Anexo de Autorización de Modificaciones que forma parte integral de la presente Disposición.

ARTICULO 2º. - Establécese que el Anexo de autorización de modificaciones forma parte integral de la presente disposición y deberá

6
24



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

DISPOSICIÓN N° 1618

correr agregado al Certificado N° 54.589 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 3°.- Acéptanse los proyectos de rótulos obrantes a fojas 50 a 52 y proyecto de prospectos obrantes de fojas 54 a 83.

ARTICULO 4°.- Con carácter previo a la comercialización de la nueva forma farmacéutica autorizada por la presente Disposición, el titular de la misma deberá notificar a esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica la fecha de inicio de la elaboración del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación en los términos de la Disposición ANMAT N° 5743/09.

ARTICULO 5°.- Inscribase la/s nueva/s forma/s farmacéutica/s y concentración/es autorizadas en el Registro Nacional de Especialidades medicinales.

ARTICULO 6°.- Anótese; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, gírese al Departamento de Registro para que efectúe la

5 -

V. 20



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

2013 - AÑO DEL BICENTENARIO DE LA ASAMBLEA GENERAL CONSTITUYENTE DE 1813

DISPOSICIÓN N° 1618

agregación del Anexo de modificaciones al certificado original.

Cumplido, archívese PERMANENTE.

Expediente n° 1-47-4110/12-1

DISPOSICIÓN N° 1618
a.z.

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



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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

La Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°.....**1618**....., a los efectos de ser anexado en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 54.589, y de acuerdo con lo solicitado por la firma BALIARDA S.A. la nueva forma farmacéutica cuyos datos a continuación se detallan:

- NOMBRE COMERCIAL: LINPREL 75 PRACTIDOSIS
- NOMBRE/S GENÉRICO/S: PRÉGABALINA
- FORMA FARMACÉUTICA: COMPRIMIDOS BIRANURADOS
- CONCENTRACIÓN: PREGABALINA 75 MG
- EXCIPIENTES: CELLACTOSE 345 MG, (LACTOSA MONOHIDRATO, CELULOSA MICROCRISTALINA; 75:25), ALMIDÓN PREGELATINIZADO 65 MG, LAURIL SULFATO DE SODIO 2,5 MG, DIÓXIDO DE SILICIO COLOIDAL 5 MG, TALCO 5 MG, ESTEARATO DE MAGNESIO 2,5 MG.
- ENVASES Y CONTENIDO POR UNIDAD DE VENTA: BLISTER ALU/PVC-PVDC- PE CON PROTECCIÓN UV; CONTENIENDO 14, 15, 28 Y 30
21. COMPRIMIDOS BIRANURADOS.



"2013 - AÑO DEL BICENTENARIO DE LA ASAMBLEA GENERAL CONSTITUYENTE DE 1813"

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

- PERIODO DE VIDA ÚTIL: VEINTICUATRO (24) MESES;
CONSERVACIÓN: A TEMPERATURA NO SUPERIOR A 30° C. PROTEGER
DE LA HUMEDAD
- CONDICIÓN DE EXPENDIO: VENTA BAJO RECETA Y ARCHIVO
- LUGAR DE ELABORACIÓN: ALBERTI 1255/65/69 Y SAAVEDRA
1242/48/54/60/62 CABA.
- Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal n° 3913/08
- Expediente trámite de autorización n° 1-47-720/08-1

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

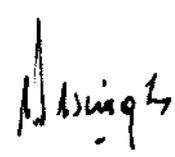
Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del
REM a la firma BALIARDA S.A., Certificado de Autorización n° 54.589,
en la Ciudad de Buenos Aires, 14 MAR 2013

Expediente n° 1-47-4110/12-1

DISPOSICIÓN N°

1618

a.z.


M. OTTO A. ORSINGER
SUBINTERVENTOR
A.N.M.A.T.

Proyecto de Rótulo
LINPREL 75 PRACTIDOSIS
PREGABALINA
Comprimidos birranurados
Expendio bajo receta archivada

Industria Argentina

Contenido: 14 comprimidos birranurados

FORMULA:

Cada comprimido birranurado contiene:

Pregabalina	75,00 mg
Excipientes:	
Cellactose	345,00 mg
(Lactosa monohidrato, Celulosa microcristalina; 75:25)	
Almidón pregelatinizado	65,00 mg
Lauril sulfato de sodio	2,50 mg
Dióxido de silicio coloidal	5,00 mg
Talco	5,00 mg
Estearato de magnesio	2,50 mg

POSOLOGÍA:

Según prospecto interno.

Mantener los medicamentos fuera del alcance de los niños.

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

Conservación: Mantener en lugar seco, a temperatura no superior a 30 °C.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado Nro. 54589

Partida Nro.

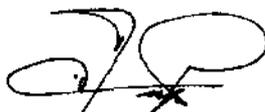
Vencimiento

Director Técnico: Felisindo Rodríguez, Farmacéutico.

Baliarda S.A.

Saavedra 1260/62 - Buenos Aires.

Igual rótulo para los envases con 15, 28 y 30 comprimidos birranurados.


Dra. Estela Ferreyra
Apoderada


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

Proyecto de Rótulo
LINPREL 75 PRACTIDOSIS
PREGABALINA

Comprimidos birranurados
 Expendio bajo receta archivada

Industria Argentina

Contenido: 14 comprimidos birranurados

FORMULA:

Cada comprimido birranurado contiene:

Pregabalina	75,00 mg
Excipientes:	
Cellactose	345,00 mg
(Lactosa monohidrato, Celulosa microcristalina; 75:25)	
Almidón pregelatinizado	65,00 mg
Lauril sulfato de sodio	2,50 mg
Dióxido de silicio coloidal	5,00 mg
Talco	5,00 mg
Estearato de magnesio	2,50 mg

POSOLOGÍA:

Según prospecto interno.

Mantener los medicamentos fuera del alcance de los niños.

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

Conservación: Mantener en lugar seco, a temperatura no superior a 30 °C.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado Nro. 54589

Partida Nro.

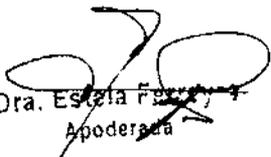
Vencimiento

Director Técnico: Felisindo Rodríguez, Farmacéutico.

Baliarda S.A.

Saavedra 1260/62 - Buenos Aires.

Igual rótulo para los envases con 15, 28 y 30 comprimidos birranurados.


 Dra. Estela Ferrer
 Apoderada


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

Proyecto de Rótulo
LINPREL 75 PRACTIDOSIS
PREGABALINA

Comprimidos birranurados
Expendio bajo receta archivada

Industria Argentina

Contenido: 14 comprimidos birranurados

FORMULA:

Cada comprimido birranurado contiene:

Pregabalina	75,00 mg
Excipientes:	
Cellactose	345,00 mg
(Lactosa monohidrato, Celulosa microcristalina; 75:25)	
Almidón pregelatinizado	65,00 mg
Lauril sulfato de sodio	2,50 mg
Dióxido de silicio coloidal	5,00 mg
Talco	5,00 mg
Estearato de magnesio	2,50 mg

POSOLOGÍA:

Según prospecto interno.

Mantener los medicamentos fuera del alcance de los niños.

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

Conservación: Mantener en lugar seco, a temperatura no superior a 30 °C.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado Nro. 54589

Partida Nro.

Vencimiento

Director Técnico: Felisindo Rodríguez, Farmacéutico.

Baliarda S.A.

Saavedra 1260/62 - Buenos Aires.

Igual rótulo para los envases con 15, 28 y 30 comprimidos birranurados.


Dra. Estelita Arrascaeta
Apoderada


Dr. Marcelo G. Tassone
CO-DIRECTOR TÉCNICO
Matrícula N° 12827

1618



BALIARDA S.A.

Proyecto de Prospecto
LINPREL 75 PRACTIDOSIS
PREGABALINA
Comprimidos birranurados

Industria Argentina

Expendio bajo receta archivada

FORMULA

Cada comprimido birranurado de contiene:

Pregabalina	75,00 mg
Excipientes:	
Cellactose	345,00 mg
(Lactosa monohidrato, Celulosa microcristalina; 75:25)	
Almidón pregelatinizado	65,00 mg
Lauril sulfato de sodio	2,50 mg
Dióxido de silicio coloidal	5,00 mg
Talco	5,00 mg
Estearato de magnesio	2,50 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antiepiléptico. Antineurálgico.

INDICACIONES

- Tratamiento del dolor neuropático asociado a neuropatía diabética periférica.
- Tratamiento de la neuralgia postherpética.
- Tratamiento adyuvante en pacientes adultos con convulsiones de inicio parcial.
- Tratamiento de la fibromialgia.
- Tratamiento de la ansiedad generalizada en adultos (según criterios DSM IV).

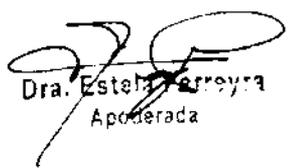
CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES

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. 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.

FARMACOCINÉTICA:


Dra. Estela Ferreyra
ApoDERADA


Dr. Marcelo G. Tassone
CO-DIRECTOR TÉCNICO
Matricula N° 12827

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 bivanurado de 75 mg, puede fraccionarse en tres fragmentos de 25 mg cada uno.

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

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

Tratamiento del dolor neuropático asociado con neuropatía periférica diabética:

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:



Dra. Estela Ferreyra
Apoderada



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

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:

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 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 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.

Situaciones clínicas particulares:

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:

Dra. Estela Estrocyra

 Apoderada

Dr. Marcelo G. Tassone

 CO-DIRECTOR TECNICO

 Matrícula N° 12627

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.

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.

Dra. Estela Estroff
Apoderada

Dr. Marcelo G. Tassone
CODIRECTOR TÉCNICO
Matrícula N° 12627

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 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, cefálea, 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 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 ≥ 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.


Dra. Estela Ferrer
Apoderada


Dr. Marcelo G. Fassone
CO-DIRECTOR TECNICO
Matrícula N° 12627

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.

Tratamiento del dolor neuropático central debido a lesiones de la médula espinal: se observó un incremento de la incidencia de reacciones adversas en general y del SNC (especialmente somnolencia) en pacientes tratados con pregabalina por dolor neuropático central debido a lesiones de la médula espinal. El mismo se atribuiría a un efecto aditivo con la medicación antiespástica. Se aconseja administrar con precaución en estos pacientes.

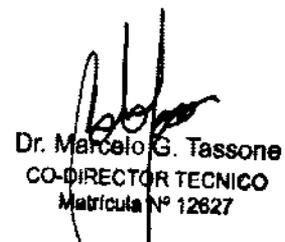
Reducción de la función gastrointestinal inferior: durante la experiencia post-comercialización, se han reportaron eventos relacionados a la reducción de la función del tracto gastrointestinal inferior (obstrucción intestinal, íleo paralítico, estreñimiento) cuando pregabalina se administra concomitantemente con drogas que potencian el estreñimiento 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



Dra. Estela Ferrer
Apoderada



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

reportaron tres casos de rabdomiólisis 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 \geq 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.

Embarazo: durante la experimentación en ratas y conejos con dosis \geq 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.

Dra. Estela Estreya
Apoderada

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

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 (glibenclámda, 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 tiazolidinedionas (Véase ADVERTENCIAS).

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas comúnmente observadas en estudios clínicos controlados reportadas con una incidencia $\geq 5\%$ 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).

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.

Gastrointestinales: constipación, flatulencia, vómitos, aumento del apetito, distensión abdominal, gastroenteritis, reflujo gastroesofágico, sequedad bucal.

Hematológicos: equimosis.

Metabólicos y Nutricionales: hipoglucemia, retención hídrica, anorexia.

Musculoesqueléticos: miastenia, artralgia, espasmos musculares, mialgia, calambres en las piernas.

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

Psiquiátricos: confusión, euforia, irritabilidad, desorientación, insomnio, inquietud, agitación, depresión, dificultad para encontrar las palabras.

Respiratorios: disnea, bronquitis, sinusitis, dolor faringolaríngeo, sequedad nasal.

Dra. Estela Ferrer
Apoderada

Dr. Marcelo G. Tassone
CO-DIRECTOR TÉCNICO
Matrícula Nº 12627

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

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

Cardiacos: insuficiencia cardíaca, hipotensión postural, taquicardia, bloqueo auriculoventricular de primer grado.

Vasculares: tromboflebitis profunda, ruboración, sofocos, hipotensión, hipertensión.

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

Las reacciones adversas que condujeron a la discontinuación prematura del tratamiento afectaron al 14 % de los pacientes tratados con pregabalina en estudios premarketing, comparado con el 7 % de los pacientes del grupo placebo. Las reacciones adversas más comunes asociadas con la discontinuación del tratamiento reportadas con una incidencia superior a placebo, fueron: 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.

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 14, 15, 28 y 30 comprimidos bivanurados.

Mantener los medicamentos fuera del alcance de los niños.

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

Conservación: Mantener en lugar seco, a temperatura no superior a 30° C.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 54589




Dra. Estela Ferreyra
Apoderada


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

161



0303

BALIARDA S.A.

Director Técnico: Felisindo Rodríguez, Farmacéutico

Baliarda S.A.

Saavedra 1260/62 - Buenos Aires

Ultima revisión: ... / .../...



Dra. Estela Ferreyra
Apoderada



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

1618



0064

BALIARDA S.A.

Proyecto de Prospecto
LINPREL 75 PRACTIDOSIS
PREGABALINA
 Comprimidos birranurados

Industria Argentina

Expendio bajo receta archivada

FORMULA

Cada comprimido birranurado de contiene:

Pregabalina	75,00 mg
Excipientes:	
Cellactose	345,00 mg
(Lactosa monohidrato, Celulosa microcristalina; 75:25)	
Almidón pregelatinizado	65,00 mg
Lauril sulfato de sodio	2,50 mg
Dióxido de silicio coloidal	5,00 mg
Talco	5,00 mg
Estearato de magnesio	2,50 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antiepiléptico. Antineurálgico.

INDICACIONES

Tratamiento del dolor neuropático asociado a neuropatía diabética periférica.

Tratamiento de la neuralgia postherpética.

Tratamiento adyuvante en pacientes adultos con convulsiones de inicio parcial.

Tratamiento de la fibromialgia.

Tratamiento de la ansiedad generalizada en adultos (según criterios DSM IV).

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. 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.

FARMACOCINÉTICA:


 Dra. Estela Ferrero
 Apoderada


 Dr. Marcela G. Yassone
 CO-DIRECTOR TÉCNICO
 Matrícula N° 12627



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.

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

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

Tratamiento del dolor neuropático asociado con neuropatía periférica diabética:

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:


Dra. Estela Ferreyra
Apoderada


Dr. Marcelo G. Tassone
CO-DIRECTOR TÉCNICO
Matrícula N° 12827

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:

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 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 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.

Situaciones clínicas particulares:

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:


 Dra. Estela Ferrer
 Aprobada


 Dr. Marcelo G. Tassone
 CO-DIRECTOR TÉCNICO



BALIARDA S.A.

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.

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.


 Dra. Estela Ferreyra
 Apoderada


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

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 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 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.

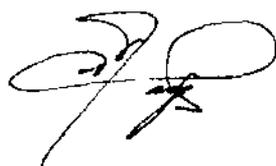
Dado que la experiencia en pacientes con insuficiencia cardíaca (clase III y IV de NYHA) es limitada, se recomienda precaución durante el tratamiento con pregabalina.

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 ≥ 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.



Dr. Marcelo S. Tassone
CO-DIRECTOR TÉCNICO
Matrícula N° 42827

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.

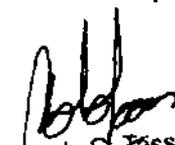
Tratamiento del dolor neuropático central debido a lesiones de la médula espinal: se observó un incremento de la incidencia de reacciones adversas en general y del SNC (especialmente somnolencia) en pacientes tratados con pregabalina por dolor neuropático central debido a lesiones de la médula espinal. El mismo se atribuiría a un efecto aditivo con la medicación antiespástica. Se aconseja administrar con precaución en estos pacientes.

Reducción de la función gastrointestinal inferior: durante la experiencia post-comercialización, se han reportaron eventos relacionados a la reducción de la función del tracto gastrointestinal inferior (obstrucción intestinal, íleo parálitico, estreñimiento) cuando pregabalina se administra concomitantemente con drogas que potencian el estreñimiento 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


Dra. Estela Freyre
Apoderada


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

1618



0070

BALIARDA S.A.

reportaron tres casos de rhabdomiólisis 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 \geq 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.

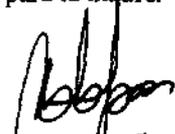
Embarazo: durante la experimentación en ratas y conejos con dosis \geq 5 veces la dosis máxima recomendada en humanos, se observó un incremento en la incidencia de malformaciones fetales, letalidad, retardo en el crecimiento y trastornos funcionales del sistema reproductor.

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.


Estela Ferrer
Apoderada


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

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 tiazolidinedionas (Véase ADVERTENCIAS).

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas comúnmente observadas en estudios clínicos controlados reportadas con una incidencia $\geq 5\%$ 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).

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.

Gastrointestinales: constipación, flatulencia, vómitos, aumento del apetito, distensión abdominal, gastroenteritis, reflujo gastroesofágico, sequedad bucal.

Hematológicos: equimosis.

Metabólicos y Nutricionales: hipoglucemia, retención hídrica, anorexia.

Musculoesqueléticos: miastenia, artralgia, espasmos musculares, mialgia, calambres en las piernas.

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

Psiquiátricos: confusión, euforia, irritabilidad, desorientación, insomnio, inquietud, agitación, depresión, dificultad para encontrar las palabras.

Respiratorios: disnea, bronquitis, sinusitis, dolor faringolaríngeo, sequedad nasal.



Dra. Estela Ferrer
Apoderada



Dr. Marcelo G. Tassone
CO-DIRECTOR TÉCNICO



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

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

Cardíacos: insuficiencia cardíaca, hipotensión postural, taquicardia, bloqueo auriculoventricular de primer grado.

Vasculares: tromboflebitis profunda, ruboración, sofocos, hipotensión, hipertensión.

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

Las reacciones adversas que condujeron a la discontinuación prematura del tratamiento afectaron al 14 % de los pacientes tratados con pregabalina en estudios premarketing, comparado con el 7 % de los pacientes del grupo placebo. Las reacciones adversas más comunes asociadas con la discontinuación del tratamiento reportadas con una incidencia superior a placebo, fueron: 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.

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 14, 15, 28 y 30 comprimidos birranurados.

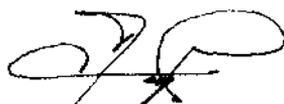
Mantener los medicamentos fuera del alcance de los niños.

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

Conservación: Mantener en lugar seco, a temperatura no superior a 30° C.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 54589


Dra. Estela Farreyra
Apoderada


Dr. Marcelo G. Tassone
CO-DIRECTOR TÉCNICO

1618



0073

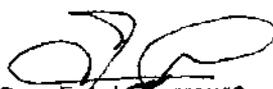
BALIARDA S.A.

Director Técnico: Felisindo Rodríguez, Farmacéutico

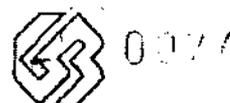
Baliarda S.A.

Saavedra 1260/62 - Buenos Aires

Ultima revisión: ... / ... / ...


Dra. Estela Perreye
Apoderada


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



BALIARDA S.A.

1618

Proyecto de Prospecto

LINPREL 75 PRACTIDOSIS

PREGABALINA

Comprimidos birranurados

Industria Argentina

Expendio bajo receta archivada

FORMULA

Cada comprimido birranurado de contiene:

Pregabalina	75,00 mg
Excipientes:	
Cellactose	345,00 mg
(Lactosa monohidrato, Celulosa microcristalina; 75:25)	
Almidón pregelatinizado	65,00 mg
Lauril sulfato de sodio	2,50 mg
Dióxido de silicio coloidal	5,00 mg
Talco	5,00 mg
Estearato de magnesio	2,50 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antiepiléptico. Antineurálgico.

INDICACIONES

Tratamiento del dolor neuropático asociado a neuropatía diabética periférica.

Tratamiento de la neuralgia postherpética.

Tratamiento adyuvante en pacientes adultos con convulsiones de inicio parcial.

Tratamiento de la fibromialgia.

Tratamiento de la ansiedad generalizada en adultos (según criterios DSM IV).

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 α_2 -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. 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.

FARMACOCINÉTICA:


Dra. Estela
Aprobada


Dr. Marcelo G. Tassone
CO-DIRECTOR TÉCNICO

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 bivanurado de 75 mg, puede fraccionarse en tres fragmentos de 25 mg cada uno.

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

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

Tratamiento del dolor neuropático asociado con neuropatía periférica diabética:

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:


Dra. Estela Zaccarelli
Apoderada


Dr. Marcelo G. Tassone
CO-DIRECTOR TÉCNICO
Matrícula N° 12002

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:

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 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 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.

Situaciones clínicas particulares:

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:


 Dra. Estela Arroyo
 Apoderada


 Dr. Marcelo G. Tassone
 CO. DIETETAS



BALIARDA S.A.

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.

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.


 Dra. Estela Farney
 Apoderada


 Dr. Marcelo G. Tassone
 COORDINADOR

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 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 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.

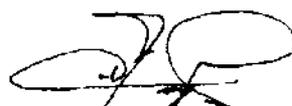
Dado que la experiencia en pacientes con insuficiencia cardíaca (clase III y IV de NYHA) es limitada, se recomienda precaución durante el tratamiento con pregabalina.

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.



Dra. Estela Farreya
Aprobado



Dr. Marcelo G. Tassone
CO-DIRECTOR TECNICO

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.

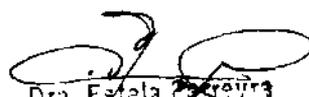
Insuficiencia cardíaca congestiva: durante la experiencia post-comercialización, se reportaron casos de insuficiencia cardíaca congestiva en pacientes ancianos con compromiso cardiovascular que recibían tratamiento con pregabalina para una indicación neuropática. Estos pacientes se recuperaron tras la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

Tratamiento del dolor neuropático central debido a lesiones de la médula espinal: se observó un incremento de la incidencia de reacciones adversas en general y del SNC (especialmente somnolencia) en pacientes tratados con pregabalina por dolor neuropático central debido a lesiones de la médula espinal. El mismo se atribuiría a un efecto aditivo con la medicación antiespástica. Se aconseja administrar con precaución en estos pacientes.

Reducción de la función gastrointestinal inferior: durante la experiencia post-comercialización, se han reportaron eventos relacionados a la reducción de la función del tracto gastrointestinal inferior (obstrucción intestinal, íleo paralítico, estreñimiento) cuando pregabalina se administra concomitantemente con drogas que potencian el estreñimiento 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


Dra. Estela Pereira
Apoderada


Dr. Marcelo G. Tassone
CO-DIRECTOR TÉCNICO

reportaron tres casos de rabdomiolisis 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 \geq 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.

Embarazo: durante la experimentación en ratas y conejos con dosis \geq 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.


Dra. Estela Farrera
Apoderada


Dr. Marcelo G. Tassone
CODIRECTOR TECNICO

1618



BALIARDA S.A.

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 (glibenclámda, 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 tiazolidinedionas (Véase ADVERTENCIAS).

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas comúnmente observadas en estudios clínicos controlados reportadas con una incidencia $\geq 5\%$ 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).

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.

Gastrointestinales: constipación, flatulencia, vómitos, aumento del apetito, distensión abdominal, gastroenteritis, reflujo gastroesofágico, sequedad bucal.

Hematológicos: equimosis.

Metabólicos y Nutricionales: hipoglucemia, retención hídrica, anorexia.

Musculosqueléticos: miastenia, artralgia, espasmos musculares, mialgia, calambres en las piernas.

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

Psiquiátricos: confusión, euforia, irritabilidad, desorientación, insomnio, inquietud, agitación, depresión, dificultad para encontrar las palabras.

Respiratorios: disnea, bronquitis, sinusitis, dolor faringolaríngeo, sequedad nasal.


Dra. Estela F. Rey
Apoderada


Dr. Marcelo G. Tassone
CO. DIRECTOR TÉCNICO



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

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

Cardíacos: insuficiencia cardíaca, hipotensión postural, taquicardia, bloqueo auriculoventricular de primer grado.

Vasculares: tromboflebitis profunda, ruboración, sofocos, hipotensión, hipertensión.

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

Las reacciones adversas que condujeron a la discontinuación prematura del tratamiento afectaron al 14 % de los pacientes tratados con pregabalina en estudios premarketing, comparado con el 7 % de los pacientes del grupo placebo. Las reacciones adversas más comunes asociadas con la discontinuación del tratamiento reportadas con una incidencia superior a placebo, fueron: 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.

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 14, 15, 28 y 30 comprimidos birranurados.

Mantener los medicamentos fuera del alcance de los niños.

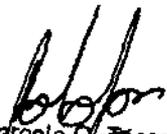
"Este medicamento debe ser usado bajo prescripción y vigilancia médica, y no puede repetirse sin nueva receta médica".

Conservación: Mantener en lugar seco, a temperatura no superior a 30° C.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 54589


Dra. Estela Fernández
Apoderada

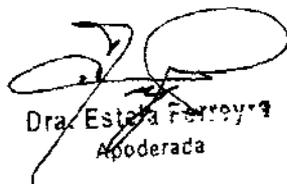

Dr. Marcelo G. Tassone
CO-DIRECTOR TÉCNICO
Matrícula N° 12627

Director Técnico: Felisindo Rodríguez, Farmacéutico

Baliarda S.A.

Saavedra 1260/62 - Buenos Aires

Ultima revisión: ... / .../...


Dra. Estela Ferreyra
Apoderada


Dr. Marcelo G. Tassone
CO-DIRECTOR TÉCNICO
Matricula Nº 12627