



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

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

DISPOSICIÓN Nº 5250

BUENOS AIRES, 08 SEP 2010'

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-010738-10-5 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma BUXTON S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada BALFIBRO / PREGABALINA, Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS 75mg – 150mg – 300mg; aprobada por Certificado N° 53.769.

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

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

Que a fojas 64 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A. 7.*

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

DISPOSICIÓN N° 5250

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

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada BALFIBRO / PREGABALINA, aprobada por Certificado N° 53.769 y Disposición N° 2357/07, propiedad de la firma BUXTON S.A., cuyos textos constan de fojas 2 a 12, 13 a 23 y 24 a 34.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 2357/07 los prospectos autorizados por las fojas 2 a 12, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 53.769 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.



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

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

DISPOSICIÓN Nº **5250**


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


EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-010738-10-5

DISPOSICION Nº

js

5250


DR. CARLOS CHIALE
INTERVENTOR
A.N.M.A.T.





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

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° **5250** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 53.769 y de acuerdo a lo solicitado por la firma BUXTON S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

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

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 2357/07.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-026207-06-9.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 5386/08.-	Prospectos de fs. 2 a 12, 13 a 23 y 24 a 34, corresponde desglosar de fs. 2 a 12.-

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma BUXTON S.A., Titular del Certificado de Autorización N° 53.769 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días **08 SEP 2010**, del mes de.....de 2010

Expediente N° 1-0047-0000-010738-10-5

DISPOSICIÓN N° **5250**

DR. CARLOS CHIALE
 INTERVENTOR
 A.N.M.A.T.



**BALFIBRO
PREGABALINA
Cápsulas**

Industria Argentina

Venta Bajo Receta Archivada

Composición:

Cápsulas 75 mg: Cada cápsula contiene Pregabalina 75 mg. Excipientes: Lactosa Monohidrato 8,25 mg, Almidón de Maíz 8,375 mg, Talco 8,375 mg.

Cápsulas 150 mg: Cada cápsula contiene Pregabalina 150 mg. Excipientes: Lactosa Monohidrato 16.5 mg, Almidón de Maíz 16.75 mg, Talco 16.75 mg.

Cápsulas 300 mg: Cada cápsula contiene Pregabalina 300 mg. Excipientes: Lactosa Monohidrato 33 mg, Almidón de Maíz 33.5 mg, Talco 33.5 mg.

ACCION TERAPEUTICA:

Antiepiléptico: Código ATC: N03AX16.

INDICACIONES

Dolor neuropático:

Balfibro está indicado en el tratamiento del dolor neuropático periférico **central** en adultos.

Epilepsia:

Balfibro está indicado en adultos como terapia adjunta de las crisis parciales con o sin generalización secundaria.

Trastorno de ansiedad generalizada:

Balfibro está indicado en el tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada (TAG) en adultos.

Fibromialgia:

Balfibro está indicado en el tratamiento de la fibromialgia en adultos.

PROPIEDADES FARMACOLOGICAS:

Propiedades farmacodinámicas:

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

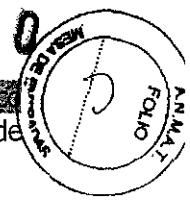
Mecanismo de acción: la Pregabalina se une a una subunidad auxiliar (proteína $\alpha 2 - \delta$) de los canales de calcio voltaje dependientes en el sistema nervioso central (SNA), desplazando potencialmente a [^3H]-gabapentina.

Experiencia clínica:

Dolor neuropático: se ha demostrado la eficacia en estudios en neuropatía diabética, neuralgia post-herpética **lesión de la médula espinal**. No se ha estudiado la eficacia en otros modelos de dolor neuropático. La Pregabalina se ha estudiado en 10 estudios clínicos controlados con una duración de hasta 13 semanas y dos administraciones al día (DVD) y con una duración de hasta 8 semanas y tres administraciones al día (TVD). En términos generales, los perfiles de seguridad y eficacia para los regímenes posológicos de dos y tres veces al día fueron similares.

Cuchul
FARMACIA BUXTON S.A.
LABORATORIOS BUXTON S.A.

5250



En ensayos clínicos de hasta 12 semanas de duración en dolor neuropático periférico y central, se observó una reducción del dolor a la primera semana de tratamiento y se mantuvo a lo largo del período de tratamiento.

En ensayos clínicos controlados en dolor neuropático periférico, el 35% de los pacientes tratados con Pregabalina y el 18% de los pacientes tratados con placebo experimentaron una mejoría de un 50% en la escala de dolor. En el caso de los pacientes que no experimentaron somnolencia, dicha mejoría se observó en un 33% de los pacientes tratados con Pregabalina y en un 18% de los pacientes tratados con placebo. En el caso de los pacientes que experimentaron somnolencia, los porcentajes que respondieron fueron del 48% para Pregabalina y 16% para placebo. En el estudio clínico controlado en dolor neuropático central el 22% de los pacientes tratados con Pregabalina y el 7% de los pacientes tratados con placebo tuvieron una mejoría del 50% en la escala de dolor.

Epilepsia: La Pregabalina se ha estudiado en 3 estudios clínicos controlados con una duración de hasta 12 semanas tanto con dos (DVD) como con tres administraciones al día (TVD). En términos generales, los perfiles de seguridad y eficacia para los regímenes posológicos de dos y tres veces al día fueron similares. Se observó una reducción en la frecuencia de las crisis a la primera semana de tratamiento.

Trastorno de ansiedad generalizada (TAG): La Pregabalina se ha evaluado en 6 estudios controlados de 6 semanas de duración, un estudio en ancianos de 8 semanas de duración y un estudio a largo plazo de prevención de recaídas con una fase doble ciego de prevención de recaídas de 6 meses de duración.

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

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

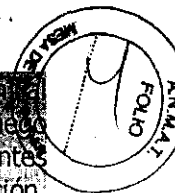
Fibromialgia

La eficacia de Pregabalina para el tratamiento de la fibromialgia se determinó en un estudio multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo, de 14 semanas de duración (F1) y en un estudio randomizado de retiro de la droga, de 6 meses de duración (F2). En los estudios F1 y F2 participaron pacientes a los cuales se les diagnosticó la fibromialgia usando los criterios del Colegio Estadounidense de Reumatología [American College of Rheumatology (ACR)] (antecedentes de dolor diseminado durante 3 meses y dolor presente en 11 o más de 18 puntos específicos de dolor a la palpación). Los estudios demostraron una reducción del dolor en la escala analógica visual. Además, la mejoría se demostró en base a la evaluación global del paciente (PGIC) y en el cuestionario de impacto de la fibromialgia [Fibromialgia Impact Questionnaire (FIQ)].

Estudio F1: En este estudio de 14 semanas de duración se compararon dosis diarias de 300 mg, 450 mg y 600 mg de Pregabalina con un placebo. El puntaje medio del dolor basal en este estudio fue de 6,7. El 64% de los pacientes randomizados al tratamiento con Pregabalina completó el estudio. No hubo evidencias de un mayor efecto sobre los puntajes del dolor con la dosis de 600 mg diarios en comparación con la dosis de 450 mg diarios, pero sí hubo evidencias de reacciones adversas dependientes de la dosis (ver REACCIONES ADVERSAS). En algunos pacientes el dolor se redujo ya a partir de la Semana 1, y dicha reducción persistió durante todo el estudio.

Estudio F2: En este estudio randomizado de retiro de la droga se comparó la Pregabalina con un placebo. Durante una fase abierta de optimización de la dosis de 6 semanas de duración, se ajustó la dosis a un total diario de 300 mg, 450 mg, o 600 mg. Se consideró que el paciente respondía si tenía tanto: 1) una reducción de al menos un 50% del dolor (VAS) como, 2) si calificaba su mejoría general en la

ANABELIA BUSNELLI
APODERADA
Laboratorios Buxton S.A.



PGIC como "mejor" o "mucho mejor". Los pacientes que respondieron al tratamiento se los randomizó posteriormente a la fase de tratamiento doble ciego para recibir la dosis alcanzada en la fase abierta o el placebo. Los pacientes recibieron tratamiento durante un máximo de 6 meses a partir de la randomización. La eficacia se evaluó en función del tiempo transcurrido hasta la pérdida de la eficacia terapéutica, definida como 1) una reducción de menos del 30% del dolor (VAS) respecto del nivel basal del tratamiento abierto durante dos visitas consecutivas de la fase doble ciego, o 2) empeoramiento de los síntomas de la FM que requiriera un tratamiento alternativo. El 54% de los pacientes soportaron la titulación hasta una dosis eficaz y tolerable de Pregabalina durante la fase abierta de 6 semanas. De los pacientes que ingresaron a la fase de tratamiento randomizado que continuaron el tratamiento con Pregabalina, el 38% de los pacientes completó las 26 semanas de tratamiento en comparación con el 19% de los pacientes tratados con el placebo.

Cuando se consideró el regreso del dolor o el retiro a causa de los eventos adversos como la pérdida de la respuesta (LTR), el tratamiento con Pregabalina produjo un mayor tiempo hasta la pérdida de la respuesta terapéutica que el tratamiento con el placebo. El 53% de los sujetos tratados con Pregabalina, en comparación con el 33% de los pacientes tratados con el placebo, continuaron tomando la droga del estudio y mantuvieron la respuesta terapéutica hacia la Semana 26 del estudio. El tratamiento con Pregabalina también tuvo como resultado un tiempo más prolongado hasta la pérdida de la respuesta en base al FIQ, y un tiempo más prolongado hasta la pérdida de la evaluación general del estado del paciente, medida con la PGIC.

Propiedades farmacocinéticas:

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

Absorción: la Pregabalina se absorbe rápidamente cuando se administra en ayunas, alcanzando concentraciones plasmáticas máximas una hora tras la administración tanto de dosis única como de dosis múltiples. La biodisponibilidad oral de Pregabalina se estima que es $\geq 90\%$ y es independiente de la dosis. Tras la administración repetida, el estado estable se alcanza dentro de 24 a 48 horas. La velocidad de absorción de Pregabalina disminuye cuando se administra con alimentos, produciéndose un descenso en la $C_{m\acute{a}x}$ de aproximadamente un 25-30% y un retraso en el $T_{m\acute{a}x}$ hasta aproximadamente 2,5 horas. Sin embargo, la administración de Pregabalina junto con alimentos no tiene ningún efecto clínicamente significativo sobre el grado de absorción de Pregabalina.

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

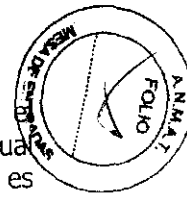
Metabolismo: la Pregabalina sufre un metabolismo insignificante en humanos. Tras una dosis de Pregabalina marcada isotópicamente, aproximadamente el 98% de la radioactividad recuperada en la orina procedía de Pregabalina inalterada. El derivado N-metilado de Pregabalina, metabolito principal de ésta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

Eliminación: la Pregabalina se elimina del sistema circulatorio principalmente mediante excreción renal como fármaco inalterado. La vida media de eliminación promedio de Pregabalina es de 6,3 horas. El clearance plasmático y renal de Pregabalina son directamente proporcionales al clearance de creatinina (ver Alteración de la función renal). Es necesario un ajuste de la dosis en pacientes con la función renal alterada o en hemodiálisis (ver POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION - Tabla 1).

ANA JULIA BUSNELLI
 APODERADA

ANA JULIA BUSNELLI
 APODERADA
 Laboratorios Buxton S.A.

5250



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

Farmacocinética en grupos especiales de pacientes:

Sexo: los ensayos clínicos indican que el sexo no tiene influencia clínicamente significativa sobre las concentraciones plasmáticas de Pregabalina.

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

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

Ancianos (mayores de 65 años): el clearance de Pregabalina tiende a disminuir al aumentar la edad. Este descenso en el clearance de Pregabalina oral está en relación con el descenso del clearance de creatinina asociado con el aumento de la edad. Podría requerirse una reducción de la dosis de Pregabalina en pacientes que tengan la función renal alterada debido a la edad (ver POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION - Tabla 1).

POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION

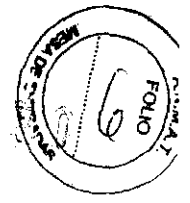
El rango de dosis es de 150 a 600 mg al día, dividiendo su administración en dos o tres tomas. BALFIBRO se puede administrar con o sin alimentos.

Dolor neuropático: el tratamiento con Pregabalina se puede comenzar con una dosis de 150 mg al día. En función de la respuesta y tolerabilidad individual de cada paciente, la dosificación se puede incrementar hasta 300 mg al día después de un intervalo de 3 a 7 días, y si fuese necesario, hasta una dosis máxima de 600 mg al día después de un intervalo adicional de 7 días.

Epilepsia: el tratamiento con Pregabalina se puede iniciar con una dosis de 150 mg al día. En función de la respuesta y tolerabilidad individual de cada paciente, la dosis se puede incrementar a 300 mg al día después de una semana. La dosis máxima que se puede alcanzar, después de una semana adicional, es de 600 mg al día.

Trastorno de la ansiedad generalizada (TAG): Se debe reevaluar de forma periódica la necesidad de tratamiento. El tratamiento con Pregabalina se puede iniciar con una dosis de 150 mg al día. En función de la respuesta y tolerabilidad individual de cada paciente, la dosis se puede incrementar a 300 mg al día después de una semana. Tras una semana adicional, la dosis se puede incrementar a 450 mg al día. La dosis máxima que se puede alcanzar, después de una semana adicional, es de 600 mg al día.

Fibromialgia: La dosis recomendada de Pregabalina para el tratamiento de la fibromialgia es de 300 a 450 mg al día. El tratamiento deberá comenzar con una dosis de 75 mg dos veces por día (150 mg/día) y se puede incrementar a 150 mg dos veces por día (300 mg/día) en el intervalo de una semana en base a la eficacia y tolerabilidad. Los pacientes que no experimenten beneficio suficiente con 300 mg/día, se les puede incrementar la dosis a 225 mg dos veces por día (450



mg/día). Aunque Pregabalina se estudió también a dosis de 600 mg/día, no hay evidencia de que esta dosis brinde un beneficio adicional y esta dosis no fue muy bien tolerada. No se recomienda el tratamiento con dosis mayores a 450 mg/día, dadas las reacciones adversas dosis-dependientes (ver REACCIONES ADVERSAS). Dado que la Pregabalina se elimina principalmente por excreción renal, la dosis debe ser ajustada en pacientes con función renal reducida (clearance de creatinina menor a 60 mL/min, ver Pacientes con alteración de la función renal).

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

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

$$Ccr \text{ (ml/min)} = \frac{[140 - \text{edad (años)}] \times \text{peso (kg)}}{72 \times \text{creatinina sérica (mg/dl)}}$$

(x 0,85 si se trata de pacientes mujeres)

La Pregabalina se elimina del plasma de forma eficaz mediante hemodiálisis (50% del fármaco en 4 horas). En pacientes sometidos a hemodiálisis, se debe ajustar la dosis diaria de Pregabalina según su función renal. Además de la dosis diaria, después de cada sesión de 4 horas de hemodiálisis se debe administrar de forma inmediata una dosis complementaria (ver Tabla 1).

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

Clearance de Creatinina (Ccr) (ml/min)	Dosis diaria total de pregabalina [†]		Posología
	Dosis inicial (mg/día)	Dosis máxima (mg/día)	
≥ 60	150	600	DVD o TVD
≥ 30 - < 60	75	300	DVD o TVD
≥ 15 - < 30	25 - 50	150	UVD o DVD
< 15	25	75	UVD
Dosis complementarias tras la hemodiálisis (mg)			
	25	100	Dosis única ^{‡‡}

TVD = tres veces al día

DVD = dos veces al día

UVD = una vez al día

[†] La dosis diaria total (mg/día) se debe dividir en las tomas indicadas en la posología para obtener los mg/dosis adecuados.

^{‡‡} La dosis complementaria es una única dosis adicional.

Uso en pacientes con alteración de la función hepática: no se requiere ajuste de la dosis en pacientes con la función hepática alterada (ver Propiedades Farmacocinéticas).

CROCIER S.A.

BUSNELLI S.A.



Uso en niños y adolescentes (de 12 a 17 años de edad): No se ha establecido la seguridad y eficacia de la Pregabalina en niños menores de 12 años ni en adolescentes. No se recomienda el uso en niños.

Uso en ancianos (mayores de 65 años de edad): los pacientes ancianos pueden precisar una reducción de la dosis de Pregabalina debido a la disminución de la función renal (ver Uso en pacientes con alteración de la función renal).

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO

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

De acuerdo a la práctica clínica actual, ciertos pacientes diabéticos que ganen peso durante el tratamiento con Pregabalina, pueden precisar un ajuste de la medicación hipoglucemiante.

El tratamiento con Pregabalina se ha asociado a mareos y somnolencia, lo cual podría incrementar los casos de lesiones accidentales (caídas) en la población anciana. También ha habido reportes postcomercialización de pérdida de la consciencia, confusión, y alteración de la función mental. Por tanto, se debe aconsejar a los pacientes que tengan precaución hasta que se familiaricen con los efectos potenciales del fármaco. No hay datos suficientes que permitan suprimir la medicación antiepiléptica concomitante, tras alcanzar el control de las crisis con Pregabalina en el tratamiento combinado, para lograr la monoterapia con Pregabalina.

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

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

A pesar de que los efectos de la discontinuación en la reversibilidad de la insuficiencia renal no se han estudiado sistemáticamente, se reportó mejoría en el funcionamiento renal tras discontinuación o reducción de dosis de Pregabalina.

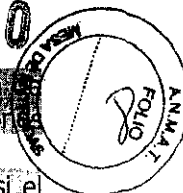
En algunos pacientes tratados con Pregabalina se han recibido reportes post-comercialización de insuficiencia cardíaca congestiva. En estudios a corto plazo en pacientes sin enfermedad cardíaca o vascular periférica clínicamente significativa, no hubo asociación aparente entre edema periférico y complicaciones cardiovasculares como hipertensión o insuficiencia cardíaca congestiva. Como se cuenta con datos limitados sobre pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva severa, la Pregabalina debe ser usada con cautela en este grupo de pacientes. (Ver REACCIONES ADVERSAS)

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

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

Se realizó una evaluación de 199 estudios clínicos controlados para evaluar la incidencia de comportamiento e ideación suicida en pacientes en tratamiento con

SECRETARÍA DE SALUD PÚBLICA
 PODERADA
 Laboratorios Buxtl.



DAEs (11 diferentes drogas antiepilépticas). Estos estudios evaluaron la eficacia de diferentes drogas antiepilépticas en tratamiento de epilepsia y alteraciones psiquiátricas (trastorno bipolar, depresión y ansiedad) y otras condiciones.

Los pacientes randomizados a alguna de las drogas antiepilépticas tuvieron casi el doble del riesgo de tener ideación o comportamiento suicida comparados con los pacientes randomizados al grupo placebo (riesgo relativo ajustado 1,8; 95% IC:1,2; 2,7).

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

Las indicaciones para las cuales se prescriben DAEs comprenden patologías que en sí mismas se asocian a un riesgo creciente de morbilidad y mortalidad, de ideas y de comportamiento suicida.

Los pacientes, sus cuidadores y las familias deben ser informados del potencial aumento de riesgo de tener ideas y comportamientos suicidas y se debe aconsejar sobre la necesidad de estar alerta ante la aparición o el empeoramiento de los síntomas de depresión, cualquier cambio inusual en humor o comportamiento, o la aparición de ideas y comportamientos suicidas.

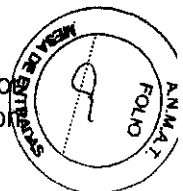
Abuso de medicamentos y dependencia:

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

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción:

Dado que la Pregabalina se excreta principalmente inalterada en orina, experimenta un metabolismo insignificante en humanos (< 2% de la dosis recuperada en orina en forma de metabolitos), no inhibe el metabolismo de fármacos *in vitro* y no se une a proteínas plasmáticas, no es probable que produzca interacciones farmacocinéticas o sea susceptible a las mismas. En consecuencia, en los estudios *in vivo*, no se observaron interacciones farmacocinéticas relevantes desde el punto de vista clínico entre Pregabalina y fenitoína, carbamazepina, ácido valproico, lamotrigina, gabapentina, lorazepam, oxicodona o etanol. El análisis farmacocinético de la población indicó que los hipoglucemiantes orales, diuréticos, insulina, fenobarbital, tiagabina y topiramato no presentaban un efecto clínicamente importante sobre el clearance de Pregabalina. La administración de Pregabalina junto con anticonceptivos orales como noretisterona y/o etinilestradiol, no influye en la farmacocinética en el estado de equilibrio de ninguna de estas sustancias. La Pregabalina puede potenciar los efectos del etanol y lorazepam. En estudios clínicos controlados, las dosis múltiples orales de Pregabalina administrada junto con oxicodona, lorazepam o etanol no produjeron efectos clínicamente importantes sobre la respiración. En la experiencia post-comercialización, existen reportes de insuficiencia respiratoria y coma en pacientes que toman Pregabalina y otros medicamentos depresores del Sistema Nervioso Central. La Pregabalina parece tener un efecto aditivo en la alteración de la función cognitiva y motora causada por oxicodona. No se realizaron estudios farmacodinámicos específicos de interacción en voluntarios ancianos.

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



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

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

REACCIONES ADVERSAS

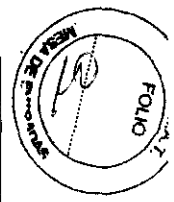
El programa clínico de Pregabalina incluyó a más de 9.000 pacientes que fueron expuestos a Pregabalina, de los que más de 5.000 participaron en ensayos doble ciego controlados con placebo. Las reacciones adversas comunicadas con más frecuencia fueron mareos y somnolencia. Generalmente, las reacciones adversas fueron de intensidad leve a moderada. En todos los estudios controlados, la tasa de abandono a causa de reacciones adversas fue del 13% para pacientes que estaban recibiendo Pregabalina y del 7% para pacientes que recibieron placebo. Las reacciones adversas que con más frecuencia dieron lugar a una interrupción del tratamiento en los grupos tratados con Pregabalina fueron mareos y somnolencia. En la tabla siguiente se relacionan todas las reacciones adversas, que tuvieron lugar con una incidencia superior a la detectada con placebo y en más de un paciente, ordenadas por sistema y frecuencia [muy frecuentes (> 1/10), frecuentes (> 1/100, < 1/10), poco frecuentes (> 1/1.000 y < 1/100) y raras (< 1/1000)]. Las reacciones adversas enumeradas también pueden estar relacionadas con la enfermedad subyacente y/o con la medicación que se administra concomitantemente.

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

Sistema	Reacciones adversas
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Raras	Neutropenia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Frecuentes	Aumento del apetito, creación de líquidos
Poco frecuentes	Anorexia
Raras	Hipoglucemia
Trastornos psiquiátricos	
Frecuentes	Euforia, confusión, disminución de la libido, irritabilidad, ansiedad , desorientación
Poco frecuentes	Despersonalización, anorgasmia, inquietud, depresión, agitación, cambios del humor, exacerbación del insomnio, estado de ánimo depresivo, dificultad para encontrar palabras, alucinaciones, sueños extraños, aumento de la libido, ataques de pánico, apatía
Raras	Desinhibición, estado de ánimo elevado
Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuentes	Mareos, somnolencia, cefaleas
Frecuentes	Ataxia, alteraciones en la atención, coordinación anormal, deterioro de la

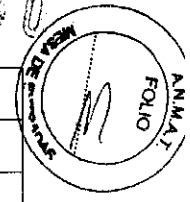
Caspar
LABORATORIOS BUXTON S.A.

AB
ANA LUCÍA BUSNELLI
APODERADA
Laboratorios Buxton S.A.



	memoria, temblor, disartria, parestesias, trastorno del equilibrio, letargia
Poco frecuentes	Trastorno cognitivo, hipoestesia, defecto del campo visual, nistagmo, trastornos del habla, mioclonía, hiporreflexia, discinesia, hiperactividad psicomotora, mareo postural, hiperestesia, ageusia, sensación de ardor, temblor intencional, estupor, síncope, amnesia
Raras	Hipocinesia, parosmia, disgrafía
Trastornos oculares	
Frecuentes	Visión borrosa, diplopía
Poco frecuentes	Trastornos visuales, sequedad ocular, edema ocular, disminución de la agudeza visual, dolor ocular, astenopía, epifora
Raras	Fotopsia, irritación ocular, midriasis, osclopsia, percepción profunda visual alterada, pérdida de la visión periférica, estrabismo, brillo visual
Trastornos del oído y del laberinto	
Frecuentes	Vértigo
Raras	Hiperacusia
Trastornos cardíacos	
Poco frecuentes	Taquicardia
Raras	Bloqueo auriculoventricular de primer grado, taquicardia sinusal, arritmia sinusal, bradicardia sinusal
Trastornos vasculares	
Poco frecuentes	Rubor, sofocos
Raras	Hipotensión, frío periférico, hipertensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Frecuentes	Sinusitis, dolor faringolaríngeo
Poco frecuentes	Disnea, sequedad nasal
Raras	Nasofaringitis, tos, congestión nasal, epistaxis, rinitis, ronquidos, opresión en la garganta
Trastornos gastrointestinales	
Frecuentes	Sequedad de boca, constipación, vómitos, flatulencia
Poco frecuentes	Distensión abdominal, hipersecreción salival, enfermedad de reflujo gastroesofágico, hipoestesia oral
Raras	Ascitis, disfagia, pancreatitis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Poco frecuentes	Sudoración, erupción papular
Raras	Sudor frío, urticaria
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Frecuentes	Espasmos musculares, artralgia, lumbalgia
Poco frecuentes	Edema articular, calambres musculares, mialgia, dolor en las extremidades, rigidez muscular
Raras	Espasmo cervical, nucalgia, rabdomiolisis
Trastornos renales y urinarios	

5250



Poco frecuentes	Disuria, incontinencia urinaria
Raras	Oliguria, insuficiencia renal
Trastornos del aparato reproductor y de las mamas	
Frecuentes	Disfunción eréctil
Poco frecuentes	Retraso en la eyaculación, disfunción sexual
Raras	Amenorrea, dolor de mamas, secreción mamaria, dismenorrea, hipertrofia mamaria
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Frecuentes	Fatiga, edema periférico, sensación de embriaguez, edema, marcha anormal, dolor torácico, sensación de anomalidad
Poco frecuentes	Astenia, caídas, sed, opresión en el pecho
Raras	Dolor exacerbado, anasarca, pirexia, escalofríos
Exploraciones complementarias	
Frecuentes	Aumento de peso
Poco frecuentes	Aumento de la alanina aminotransferasa, aumento de la creatinfosfoquinasa plasmática, aumento de la aspartato aminotransferasa, disminución del número de plaquetas
Raras	Aumento de la glucemia, aumento de la creatinina plasmática, reducción de la potasemia, reducción de peso, reducción del número de leucocitos

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

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

Estudios controlados en fibromialgia:

Reacciones adversas que motivaron la discontinuación:

En estudios clínicos de pacientes con fibromialgia, el 49% de los pacientes tratados con Pregabalina (150- 600 mg/día) y 10% de los pacientes con placebo, discontinuaron el estudio prematuramente debido a las reacciones adversas. En el grupo tratado con Pregabalina, las reacciones adversas más comunes que motivaron la discontinuación fueron: mareos (6%) y somnolencia (3%). En comparación, <1% de los pacientes con placebo discontinuaron el estudio debido a mareos y somnolencia. Otras razones que motivaron la discontinuación de los estudios, que ocurrieron con mayor frecuencia en el grupo tratado con Pregabalina que en el de placebo, fueron: fatiga, cefaleas, trastorno del equilibrio y aumento de peso. Cada una de estas reacciones adversas llevó a discontinuar el estudio en aproximadamente el 1% de los pacientes.

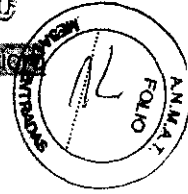
En estudios clínicos controlados de Pregabalina en fibromialgia, 106 pacientes fueron de 65 años de edad o mayores. A pesar de que el perfil de reacciones adversas fue similar en los dos grupos de edad, las siguientes reacciones adversas neurológicas fueron más frecuentes en pacientes de 65 años de edad o mayores: mareos, visión borrosa, trastorno del equilibrio, temblores, estado de confusión, coordinación anormal y letargia.

Experiencia Post-Comercialización:

Se han reportado los siguientes eventos adversos:

- Desórdenes del sistema inmune: reacción alérgica, hipersensibilidad

Handwritten signature and stamp.



• Desórdenes del Sistema Nervioso: cefaleas, pérdida de la conciencia, deterioro mental.

- Desórdenes cardíacos: insuficiencia cardíaca congestiva.
- Desórdenes gastrointestinales: edema lingual, diarrea, náuseas.
- Desórdenes de la piel y tejido subcutáneo: edema facial, prurito.
- Desórdenes renales y urinarios: retención urinaria.

CONSERVACIÓN

Conservar a temperatura ambiente, no mayor a 30°C.

SOBREDOSIS

En sobredosis de hasta 15 g, no se comunicaron reacciones adversas no esperadas.

En la experiencia post-comercialización, los eventos adversos reportados más comúnmente observados cuando la Pregabalina fue tomada en sobredosis, incluyeron: trastorno afectivo, somnolencia, estado de confusión, depresión, agitación e inquietud.

El tratamiento de la sobredosis de Pregabalina debe incluir medidas generales de soporte y puede incluir hemodiálisis si fuese necesario (ver POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION - Tabla 1). Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse a los centros de toxicología: Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247; Hospital A. Posadas: (011) 4658-7777/4654-6648.

PRESENTACIÓN

BALFIBRO 75 se presenta en envases que contienen 14, 15, 28, 30, 56, 60, 84 y 90 cápsulas.

BALFIBRO 150 se presenta en envases que contienen 14, 15, 28, 30, 56, 60, 84 y 90 cápsulas.

BALFIBRO 300 se presenta en envases que contienen 14, 15, 28, 30, 56, 60, 84 y 90 cápsulas.

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

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

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N°: 53.769

LABORATORIOS BUXTON

SANTOS DUMONT 4671 – Ciudad de Buenos Aires

Directora Técnica: - Sandra Kaprielan Farmacéutica

Elaborado en: Santa Rosa 3676. San Fernando. Pcia. de Buenos Aires

Fecha de Revisión:

Caplan
Form. SANDRA KAPRIELAN
FARMACÉUTICA
LABORATORIOS BUXTON S.A.

AB
ANAFUCIA BUSNELLI
APODERADA
Laboratorios Buxton S.A.