

## GAVANEURAL®

### PREGABALINA 25 mg, 75 mg, 150 mg

#### CÁPSULAS

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

#### COMPOSICIÓN

-Cada cápsula de GAVANEURAL® 25 mg contiene:

Pregabalina 25 mg, almidón pregelatinizado, lactosa spray, dióxido de silicio coloidal, talco, c.s.

-Cada cápsula de GAVANEURAL® 75 mg contiene:

Pregabalina 75 mg, almidón pregelatinizado, lactosa spray, dióxido de silicio coloidal, talco, c.s.

-Cada cápsula de GAVANEURAL® 150 mg contiene:

Pregabalina 150 mg, almidón pregelatinizado, lactosa spray, dióxido de silicio coloidal, talco, c.s.

#### ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Antiepiléptico. Antineurálgico. Ansiolítico.

Código ATC: N03AX16.

#### INDICACIONES:

**Dolor neuropático:** GAVANEURAL® está indicado en el tratamiento del dolor neuropático periférico y central en adultos mayores de 18 años, incluyendo:

-el manejo del dolor neuropático asociado con la neuropatía periférica diabética,

-el tratamiento de la neuralgia post herpética,

-el manejo del dolor neuropático vinculado con la injuria de la médula espinal.

**Epilepsia:** GAVANEURAL® está indicado en adultos como terapia adjunta de las crisis parciales con o sin generalización secundaria.

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

**Fibromialgia:** GAVANEURAL® está indicado en el tratamiento de la fibromialgia en adultos.

#### CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS:

**Farmacodinamia:**

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

La Pregabalina se une con alta afinidad a los sitios delta α-2-δ, una subunidad de los canales de calcio voltaje dependientes en el sistema nervioso central (SNC). Si bien el mecanismo de acción exacto no se conoce, se cree que la unión a ese sitio estaría vinculada con la acción antinociceptiva y anticonvulsiva.

Estudios in Vitro mostraron que Pregabalina reduce la actividad de neurotransmisores calcios dependientes, posiblemente mediante la modulación de la función de los canales de calcio. Si bien Pregabalina es un análogo del ácido gamma-aminobutírico (GABA) (Acido (S)-3-(aminometil)-5- metilhexanoico), principal neurotransmisor inhibitorio, no se une a sus receptores ni aumenta las respuestas de la neurona al GABA, no afecta las concentraciones de dicho neurotransmisor en el cerebro de las ratas, ni tiene efectos agudos sobre la recaptación o degradación del GABA. Sin embargo, en cultivos de neuronas la aplicación prolongada de Pregabalina incrementó la densidad de proteínas transportadoras de GABA. Pregabalina no bloquea los canales de sodio ni activa receptores opioides, ni altera la actividad de la enzima ciclooxigenasa. No tiene acción sobre receptores de dopamina o serotonina, ni inhibe la recaptación de aminas.

**Farmacocinética:**

**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 ≥ 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 Cmx de aproximadamente un 25-30% y un retraso en el tmáx 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 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 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.

**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. Es necesario un ajuste de la dosis en pacientes con la función renal alterada o en hemodiálisis.

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

**Farmacocinética en grupos especiales de paciente:**

**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 al 50%).

Dado que la eliminación por vía renal es la forma principal de eliminación, en pacientes con insuficiencia renal es necesaria una reducción de la dosis y una dosis complementaria tras la hemodiálisis (ver Tabla I).

**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.

#### POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN Y MODO DE ADMINISTRACIÓN:

El rango de dosis es de 150 a 600 mg al día, dividiendo su administración en dos o tres tomas. Se puede administrar con o sin alimentos. La discontinuación del tratamiento con GAVANEURAL® debe realizarse reduciendo la dosis progresivamente durante el lapso de una semana.

**Dolor neuropático asociado con la neuropatía periférica diabética:**

La dosis máxima recomendada de GAVANEURAL® es 300 mg/día en pacientes con clearance de creatinina igual o mayor a 60 mL/minuto. La dosis inicial recomendada es de 50 mg tres veces al día (150 mg/día). Luego de una semana, la dosis puede aumentarse a 300 mg/día en función de la eficacia y tolerabilidad observadas. Debido a que Pregabalina se elimina principalmente por vía renal, debe ajustarse la dosis en pacientes con función renal reducida (ver Posología y Forma de Administración, Pacientes con alteración de la función renal). Aun cuando Pregabalina se estudió en esta indicación en dosis de hasta 600 mg/día, no hay evidencia firme de que dicha dosis confiera un beneficio significativo adicional mientras que su tolerabilidad clínica fue menor que la de las dosis más bajas.

**Neuralgia post herpética:**

La dosis recomendada de GAVANEURAL® es de 75 a 150 mg dos veces al día, o de 50 a 100 mg tres veces al día (150 a 300 mg/día) en pacientes con clearance de creatinina igual o mayor a 60 mL/minuto. Se recomienda comenzar la dosificación con 75 mg dos veces al día, o 50 mg tres veces al día (150 mg/día). La dosis puede aumentarse a 300 mg/día luego de 1 semana de tratamiento en base a la eficacia y la tolerabilidad. Debido a que Pregabalina se elimina principalmente por vía renal, debe ajustarse la dosis en pacientes con función renal reducida (ver Posología y Forma de Administración, Pacientes con alteración de la función renal).

Los pacientes que no experimentan suficiente alivio del dolor después de 2 a 4 semanas de tratamiento con 300 mg/día, pueden ser tratados con un máximo de 300 mg dos veces al día, o 200 mg tres veces al día (600 mg/día) en función de la tolerabilidad observada con las dosis habituales menores. En vista de las reacciones adversas dependientes de la dosis y la mayor tasa de abandono del tratamiento debido a reacciones adversas, debe reservarse la dosificación mayor

a 300 mg/día para aquellos pacientes que tienen dolor persistente y que han tolerado adecuadamente la dosificación de 300 mg/día.

**Dolor neuropático asociado con injuria de la médula espinal:**

El rango de dosis recomendada de GAVANEURAL® para el tratamiento del dolor neuropático asociado con lesiones de la médula espinal es de 150 a 600 mg/día. La dosis inicial recomendada es de 75 mg dos veces al día (150 mg/día). La dosis puede incrementarse a 150 mg dos veces al día (300 mg/día) dentro de la primera semana de tratamiento sobre la base de su eficacia y la tolerabilidad. Los pacientes que no experimenten alivio suficiente del dolor después de 2 a 3 semanas de tratamiento con 150 mg dos veces al día y que toleren adecuadamente el tratamiento con GAVANEURAL®, pueden recibir hasta un máximo de 300 mg dos veces al día. Debido a que Pregabalina se elimina esencialmente por vía renal, la dosis debe ser ajustada en pacientes con función renal reducida (ver Posología y Forma de Administración, Pacientes con alteración de la función renal)

**Terapia adjunta de la epilepsia en adultos con crisis de inicio parcial:**

Pregabalina ha demostrado ser efectiva para esta indicación en dosis de 150 a 600 mg/día. Tanto la eficacia como los efectos adversos son dosis dependientes. El tratamiento con Pregabalina se puede iniciar con una dosis de 150 mg al día (75 mg dos veces por día o 50 mg tres veces al día). En función de la respuesta y tolerabilidad individual de cada paciente, la dosis se puede incrementar a 300 mg por día después de una semana, pudiendo alcanzarse la dosis máxima de 600 mg por día después de una semana adicional. Debido a que Pregabalina se elimina esencialmente por vía renal, la dosis debe ser ajustada en pacientes con función renal reducida (ver Posología y Forma de Administración, Pacientes con alteración de la función renal).

**Trastorno de ansiedad generalizada (TAG):**

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 recomendada, después de una semana adicional, es de 600 mg por día. Debe reevaluarse de forma periódica la necesidad de continuar el tratamiento.

#### Fibromialgia:

La dosis recomendada de Pregabalina para el tratamiento de la fibromialgia es de 300 a 450 mg/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 su eficacia y tolerabilidad. Los pacientes que no experimenten beneficio suficiente con 300 mg/día, pueden incrementar la dosis a 225 mg dos veces por día (450 mg/día). Aunque la Pregabalina se estudió también en dosis de 600 mg/día, no hay evidencia de que esta dosis brinde un beneficio adicional y resulta menos bien tolerada que las dosis habituales. No se recomienda el tratamiento con dosis mayores a 450 mg/día debido a las reacciones adversas dosis–dependientes. Dado que la Pregabalina se elimina principalmente por excreción renal, la dosis debe ser ajustada en pacientes con función renal reducida (ver Posología y Forma de Administración, Pacientes con alteración de la función renal). Interrupción del tratamiento con Pregabalina: De acuerdo con la práctica clínica actual, la interrupción del tratamiento con Pregabalina, deberá hacerse de manera gradual durante un período mínimo de una semana, independientemente de la indicación de uso.

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 (CLCr), tal como se indica en la tabla I, que se ha determinado usando la fórmula siguiente:

CLCr (mL/min) = 




[

140
−
edad
(
años
)
]
×
peso
(
kg
)



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



72
×
creatinina
sérica
(
mg
/
dl
)

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

Clearance de Creatinina (Cr) (ml/min)	Dosis Diaria Total de Pregabalina*		Posología
	Dosis inicial (mg/día)	Dosis máxima (mg/día)	
≥ 60	150	600	Dos o tres veces al día
≥ 30- < 60	75	300	Dos o tres veces al día
≥ 15- < 30	25- 50	150	Dos o tres veces al día
< 15	25	75	Una vez al día
Dosis complementarias tras la hemodiálisis (mg)			
	25	100	Dosis única**

\* La dosis diaria total (mg/día) se debe dividir en la toma indicada en la posología para obtener los mg/dosis adecuados.

\*\* La dosis complementaria es una única dosis adicional.

**Uso en pacientes con alteración de la función hepática:**

No se requiere ajuste de la dosis en pacientes con la función hepática alterada.

**Uso en niños y adolescentes:**

Pregabalina no está recomendada para uso en niños menores de 12 años y adolescentes (de 12 a 17 años de edad) debido a la escasez de datos sobre la seguridad y eficacia.

**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.

#### CONTRAINDICACIONES:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

#### ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES:

**Angioedema:**

En los informes postcomercialización se han comunicado casos de angioedema en tanto durante el tratamiento inicial y crónico con Pregabalina. Los síntomas específicos incluyen hinchazón de la cara, la boca (lengua, labios y encías), y el cuello (garganta y la laringe). Se ha informado acerca de casos de angioedema potencialmente mortal con compromiso respiratorio que requirieron tratamiento de emergencia. Debe discontinuarse inmediatamente Pregabalina en pacientes con estos síntomas. Debe observarse extrema precaución cuando se prescriba Pregabalina en pacientes que han tenido un episodio previo de angioedema. Además, los pacientes que están tomando otros medicamentos asociados con la posibilidad de sufrir angioedema (por ejemplo, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina [IECA]) pueden estar en mayor riesgo de desarrollar angioedema.

**Hipersensibilidad:**

Se ha reportado hipersensibilidad poco después de iniciar el tratamiento con Pregabalina en los informes postcomercialización. Las reacciones adversas incluyen enrojecimiento de la piel, ampollas, ronchas, erupción, disnea y sibilancias. Debe discontinuarse inmediatamente Pregabalina en pacientes con estos síntomas.

**Retiro de fármacos antiepilépticos:**

Al igual que con todos los fármacos antiepiléticos, debe suspenderse gradualmente Pregabalina para minimizar el potencial de aumento de la frecuencia de las crisis en pacientes con trastornos convulsivos. En estos casos se recomienda disminuir el fármaco gradualmente durante un mínimo de 1 semana.

**Conductas e ideas suicidas**

Los fármacos antiepilépticos, incluyendo Pregabalina, aumentan el riesgo de pensamientos o conductas suicidas en pacientes que toman estos medicamentos para cualquier indicación. Debe vigilarse a los pacientes tratados con cualquier antiepiléptico para cualquier indicación por el riesgo de aparición o empeoramiento de la depresión, los pensamientos o comportamientos suicidas, y/o cualquier cambio inusual en el estado de ánimo o el comportamiento.

Los análisis conjuntos de 199 ensayos clínicos controlados con placebo (monoterapia y terapia adyuvante) de 11 fármacos antiepilépticos diferentes, mostraron que los pacientes asignados al azar a uno de los fármacos antiepilépticos tenían aproximadamente el doble de riesgo (riesgo relativo ajustado 1,8, IC 95%: 1.2, 2.7) de pensamiento o comportamiento suicida en comparación con los pacientes aleatorizados a placebo. En estos ensayos, que tuvieron una duración media del tratamiento de 12 semanas, la tasa de incidencia estimada de la conducta o ideación suicida entre 27,863 pacientes tratados con anitepilépticos fue de 0,43%, frente al 0,24% de los 16.029 pacientes tratados con placebo, lo que representa un aumento de aproximadamente un caso de pensamientos o comportamiento

suicida por cada 530 pacientes tratados. Hubo cuatro suicidios en pacientes tratados con el fármaco en los ensayos y ninguno en los pacientes tratados con placebo, pero el número es demasiado pequeño como para permitir cualquier conclusión sobre el efecto del fármaco sobre el suicidio. El aumento del riesgo de pensamientos o conductas suicidas con antiepilépticos se observó tan pronto como una semana después de comenzar el tratamiento farmacológico y persistió durante la duración del tratamiento evaluado. Debido a que la mayoría de los ensayos incluidos en el análisis no se extendieron más allá de las 24 semanas, el riesgo de pensamientos o conductas suicidas a partir de 24 semanas no puede ser evaluada. Al prescribir Pregabalina o cualquier otro antiepiléptico debe considerarse el riesgo de pensamientos o conductas suicidas en relación con el riesgo de la enfermedad no tratada. La epilepsia y muchas otras enfermedades para las que los antiepilépticos se prescriben, están asociadas con morbilidad y mortalidad y un aumento del riesgo de pensamientos y comportamientos suicidas. En caso de pensamientos y comportamientos suicidas surgidos durante el tratamiento, el médico deberá tener en cuenta si la aparición de estos síntomas puede estar relacionado con la enfermedad que el paciente padece.

Se debe informar a los pacientes, sus cuidadores y familiares, que Pregabalina y otros antiepilépticos aumentan el riesgo de pensamientos y comportamientos suicidas, y de la necesidad de estar alerta ante la aparición o el empeoramiento de los signos y síntomas de la depresión, cualquier cambio inusual en el estado de ánimo o la conducta, o el surgimiento de pensamientos o comportamiento suicidas, o pensamientos de autolesiones.

**Edema periférico:**

El tratamiento con Pregabalina puede causar edema periférico. En los ensayos a corto plazo de pacientes sin enfermedad cardíaca clínicamente significativa o enfermedad vascular periférica, no hubo asociación aparente entre edema periférico y complicaciones cardiovasculares tales como hipertensión o insuficiencia cardíaca congestiva. El edema periférico no se asoció con cambios de laboratorio indicativos de un deterioro en la función renal o hepática.

En los ensayos clínicos controlados, la incidencia de edema periférico fue del 6% en el grupo de Pregabalina en comparación con 2% en el grupo placebo. Se observaron mayores frecuencias de aumento de peso y edema periférico en pacientes tratados con Pregabalina en asociación con un agente antidiabético tiazolidindiona, en comparación con los pacientes que toman cualquiera de los fármacos solos. Debido a que la clase de las tiazolidindionas puede causar aumento de peso y/o retención de líquidos, posiblemente exacerbando o conduciendo a la insuficiencia cardíaca, debe tenerse precaución al administrar Pregabalina en asociación con estos agentes.

**Mareos y somnolencia:**

Pregabalina puede producir mareos y somnolencia. Debe informarse a los pacientes que los mareos y la somnolencia relacionados con Pregabalina pueden afectar su capacidad para realizar tareas tales como conducir o manejar maquinaria.

**Aumento de peso:**

El tratamiento con Pregabalina puede causar aumento de peso. En ensayos clínicos controlados de hasta 14 semanas, se observó un aumento de 7% o más por encima del peso de referencia en el 9% de los pacientes tratados con Pregabalina y en el 2% de los pacientes tratados con placebo. El aumento de peso asociado con Pregabalina estuvo relacionado con la dosis y la duración de la exposición, pero no pareció estar asociado con el índice de masa corporal basal, el sexo o la edad. Aunque el aumento de peso no se asoció con cambios clínicamente importantes en la presión arterial en los estudios a corto plazo controlados, los efectos cardiovasculares a largo plazo de la ganancia de peso asociada con Pregabalina son desconocidos.

**Discontinuaón abrupta o rápida del tratamiento con Pregabalina:**

Después de la interrupción brusca o rápida de Pregabalina, algunos pacientes informaron de síntomas como insomnio, náuseas, dolor de cabeza, ansiedad, hiperhidrosis y diarrea, síndrome gripal, nerviosismo, depresión, dolor, convulsiones, sudoración y mareo. Se debe discontinuar Pregabalina gradualmente durante un mínimo de 1 semana. Se debe informar al paciente sobre este aspecto al inicio del tratamiento. Durante el tratamiento con Pregabalina, o al poco tiempo de interrumpir el tratamiento con Pregabalina, pueden aparecer convulsiones, incluyendo estatus epiléptico y convulsiones de tipo gran mal.

**Efectos oftalmológicos:**

En estudios controlados, se informó visión borrosa en una mayor proporción de pacientes tratados con Pregabalina (7%) que los pacientes tratados con placebo (2%), la que se resolvió en la mayoría de los casos con la administración continuada. Menos del 1% de los pacientes interrumpieron el tratamiento con Pregabalina debido a eventos relacionados con la visión.

Aunque la importancia clínica de los hallazgos oftalmológicos se desconoce, debe informarse a los pacientes que notifiquen a su médico si se producen



cambios en la visión. Si persiste la molestia visual, considerar una evaluación adicional. Debe considerarse la posibilidad de una evaluación más frecuente para los pacientes que ya son monitoreados rutinariamente por enfermedades oculares.

**Elevación de la creatinquinasa (CPK):**

El tratamiento con Pregabalina se asoció con elevaciones de la creatinquinasa (CPK). El cambio promedio de la CPK desde el valor basal hasta el valor máximo fue de 60 U/L en los pacientes tratados con Pregabalina y 28 U/L para los pacientes tratados con placebo. En todos los ensayos controlados a través de múltiples poblaciones de pacientes, el 1,5% de los pacientes tratados con Pregabalina y el 0,7% de los pacientes con placebo tuvo un valor de CPK al menos tres veces por sobre el límite superior normal. Debe suspenderse el tratamiento con Pregabalina si se sospecha o diagnostica miopatía, o si se producen elevaciones marcadas del nivel de CPK sérico.

**Disminución del recuento de plaquetas:**

El tratamiento con Pregabalina se ha asociado con una disminución en el recuento de plaquetas. Los sujetos tratados con Pregabalina experimentaron una disminución media máxima en el recuento de plaquetas de 20 × 103/μL, en comparación con 11 × 103/μL en los pacientes tratados con placebo. En la base de datos globales de estudios clínicos controlados, el 2% de los pacientes con placebo y el 3% de los pacientes con Pregabalina experimentaron una disminución potencialmente clínicamente significativa en las plaquetas, que se define como el 20% por debajo del valor de referencia y <150 × 103 /μL. En los ensayos randomizados controlados, Pregabalina no se asoció con un aumento de las reacciones adversas relacionadas con el sangrado.

**Prolongación del intervalo PR:**

El tratamiento con Pregabalina se asoció con una prolongación del intervalo PR. En los análisis de datos de electrocardiogramas obtenidos en ensayos clínicos, el aumento del intervalo PR promedio fue de 3-6 msec. con Pregabalina en dosis ≥ 300 mg/día. Esta diferencia de cambio en el valor promedio no se asoció con un mayor riesgo de incremento del PR ≥25% del valor inicial, un aumento del porcentaje de sujetos con PR> 200 msec. con el tratamiento, o un mayor riesgo de reacciones adversas por bloqueo AV de segundo o tercer grado.

Uso incorrecto, potencial de abuso o dependencia:

Se han notificado casos de uso incorrecto, abuso o dependencia. Se debe tener precaución en pacientes con antecedentes de abuso de sustancias, y los pacientes han de ser monitorizados para detectar síntomas de uso incorrecto, abuso o dependencia con Pregabalina (se han notificado casos de tolerancia, aumento de la dosis, búsqueda compulsiva de drogas).

**Encefalopatía:**

Se han notificado casos de encefalopatía, mayoritariamente en pacientes con enfermedades subyacentes que podrían haber provocado la encefalopatía.

**Depresión respiratoria:**

Se han notificado casos de depresión respiratoria grave en relación con el uso de Pregabalina. Los pacientes con función respiratoria comprometida, enfermedad respiratoria o neurológica, insuficiencia renal, uso concomitante de depresores del SNC y los pacientes de edad avanzada pueden tener un mayor riesgo de experimentar esta reacción adversa grave. En estos pacientes pueden ser necesarios ajustes de dosis.

**Reacciones adversas cutáneas graves:**

Se han notificado raramente, reacciones adversas cutáneas graves (RACG), como síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET), que pueden ser potencialmente mortales o mortales, asociadas al tratamiento con Pregabalina. En el momento de la prescripción, se debe informar a los pacientes de los signos y síntomas y realizar un monitoreo estrecho por si aparecen reacciones cutáneas. Si aparecen signos y síntomas que sugieran estas reacciones, se deberá retirar inmediatamente la Pregabalina y considerar un tratamiento alternativo (según corresponda).

**Otras consideraciones:**

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

Algunos pacientes diabéticos que aumenten de peso durante el tratamiento con Pregabalina, pueden requerir un ajuste de la medicación hipoglucemiante.

El tratamiento con Pregabalina se ha asociado a mareos y somnolencia, pérdida de conciencia y deterioro mental, lo cual podría incrementar los casos de lesiones accidentales (caídas) en la población anciana. También ha habido reportes post-comercialización de pérdida de la conciencia, confusión y alteración de la función mental. Por tanto, se debe aconsejar a los pacientes que tengan precaución hasta que se se familiaricen con los efectos potenciales del fármaco.

Con respecto a la interrupción del tratamiento con 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. Si bien no se han estudiado sistemáticamente los efectos que tiene la discontinuación de Pregabalina en la reversibilidad de la insuficiencia renal, 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 posteriores a la comercialización de insuficiencia cardiaca congestiva. Estas reacciones se observan sobre todo en pacientes ancianos (mayores de 65 años) con función cardiovascular comprometida y tratados con Pregabalina en la indicación de tratamiento del dolor neuropático. La Pregabalina debe ser usada con cautela en este grupo de pacientes. Estas reacciones pueden revertirse tras la suspensión del tratamiento.

En el tratamiento del dolor neuropático central debido a la 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.

Se han notificado casos de insuficiencia renal, de los cuales algunos revirtieron con la interrupción del tratamiento con pregabalina.

Durante el período postcomercialización se han notificado casos relacionados con la disminución de la funcionalidad del tracto gastrointestinal inferior (ej. obstrucción intestinal, ileo paralítico, estreñimiento) al administrarse pregabalina conjuntamente con medicamentos con potencial para producir estreñimiento, como los analgésicos opioides. En caso de que se vayan a administrar en combinación pregabalina y opioides, debe considerarse la utilización de medidas para evitar el estreñimiento (especialmente en mujeres y pacientes de edad avanzada).

**INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN:**

Dada 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, oxícodona 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 con anticonceptivos orales como noretisterona y/o etinilestradiol, no influye en la farmacocinética en el estado de equilibrio de ninguna de esas sustancias.

Pregabalina puede potenciar los efectos del etanol y lorazepam. En estudios clínicos controlados, las dosis múltiples de Pregabalina administrada junto con oxícodona, 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 SNC. La Pregabalina parece tener un efecto aditivo en la alteración de la función cognitiva y motora causada por oxícodona.

*Uso concomitante con opioides*

Se recomienda precaución cuando se prescriba Pregabalina de forma concomitante con opioides debido al riesgo de depresión del SNC. En un estudio observacional de usuarios de opioides, aquellos pacientes que tomaron Pregabalina de forma concomitante con un opioide tuvieron un mayor riesgo de muerte relacionada con los opioides en comparación con el uso de opioides en monoterapia. Este incremento del riesgo se observó con dosis bajas de Pregabalina (≤ 300 mg), y generó una tendencia a un riesgo mayor con dosis altas de Pregabalina (> 300 mg).

**Carcinogénesis, mutagénesis y deterioro de la fertilidad**

En los estudios convencionales sobre farmacología de seguridad en animales, la Pregabalina fue bien tolerada a dosis clínicamente relevantes. En estudios de toxicidad de dosis repetidas en ratas y monos se observaron efectos en el SNC, incluyendo hipoactividad, hiperactividad y ataxia. Se observó un aumento en la incidencia de atrofia retiniana, observada frecuentemente en ratas albinas ancianas, tras la exposición a largo plazo de Pregabalina a exposiciones ≥ 5 veces la exposición media en humanos a la dosis clínica máxima recomendada.

La Pregabalina no fue teratógena ni en ratones ni en ratas ni en conejos. Solo hubo toxicidad fetal en ratas y conejos a exposiciones lo suficientemente por encima de la exposición en humanos. En estudios de toxicidad prenatal/postnatal, la Pregabalina indujo toxicidad en el desarrollo de las crías en ratas a

exposiciones > 2 veces la exposición máxima recomendada en el hombre. La Pregabalina no es genotóxica de acuerdo a los resultados del conjunto de análisis *in vitro e in vivo*.

No se dispone de información clínica acerca de los efectos de Pregabalina sobre la fertilidad femenina. En un estudio clínico en el que examinó el efecto de Pregabalina sobre la motilidad espermática, un grupo de hombres sanos fueron expuestos Pregabalina 600 mg por día durante 3 meses sin observarse alteraciones de la motilidad espermática. Un estudio de fertilidad en ratas y ratones mostró efectos adversos sobre la capacidad reproductiva, desconociéndose la relevancia clínica de estos hallazgos.

**Embarazo y lactancia**

No existen datos suficientes de 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, Pregabalina no debe utilizarse durante el embarazo a menos que el beneficio para la madre supere el riesgo potencial para el feto. La madre en edad fértil debe 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**

La influencia de Pregabalina sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas puede ser reducida o moderada. Pregabalina 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:**

Las reacciones adversas comunicadas con más frecuencia durante los ensayos clínicos con Pregabalina fueron mareos y somnolencia. Generalmente, las reacciones adversas fueron de intensidad leve a moderada. En todos los estudios controlados, la tasa de abandono por causas de reacciones adversas fue del 12% para pacientes que estaban recibiendo Pregabalina y del 5% para pacientes que recibieron placebo. Las reacciones adversas 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), raras (≥1/10.000 a ≤1/1.000), muy raras (≤1/10.000), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)]. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Sistema	Reacciones adversas
<b><i>Infecciones e infestaciones</i></b>	
Poco frecuentes	Nasofarinitis
<b><i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i></b>	
Raras	Neutropenia
<b><i>Trastornos del sistema inmunológico</i></b>	
Frecuencia no conocida	Hipersensibilidad.
Poco frecuentes	Angioedema, reacción alérgica.
<b><i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i></b>	
Frecuentes	Aumento del apetito
Poco frecuentes	Anorexia, hipoglucemia
<b><i>Trastornos psiquiátricos</i></b>	
Frecuentes	Estado de ánimo eufórico, confusión, irritabilidad, desorientación, insomnio, libido disminuida
Poco frecuentes	Alucinaciones, crisis de angustia, inquietud, agitación, depresión, estado de ánimo depresivo, estado de ánimo elevado, <i>agresión</i> , cambios del estado de ánimo, despersonalización, dificultad de expresión, sueños anormales, libido aumentada, anorgasmia, apatía
Raras	Desinhibición.
<b><i>Trastornos del sistema nervioso</i></b>	
Muy frecuentes	Mareos, somnolencia, cefaleas.
Frecuentes	Ataxia, coordinación anormal, temblor, disartria, amnesia, alteración de la memoria, alteración de la atención, parestesia, hipoestesia, sedación, alteración del equilibrio, letargo.

Poco frecuentes	Síncope, estupor, mioclonos, <i>pérdida de conciencia</i> , hiperactividad psicomotora, discinesia, mareo postural, temblor de intención, nistagmo, trastorno cognitivo, <i>deterioro mental</i> , trastorno del habla, hiporreflexia, hiperestesia, sensación de ardor, ageusia, <i>malestar general</i> .
Raras	<i>Convulsiones</i> , parosmia, hipocinesia, disgrafía, parkinsonismo
<b><i>Trastornos oculares</i></b>	
Frecuentes	Visión borrosa, diplopía
Pocos frecuentes	Pérdida de la visión periférica, alteración de la visión, hinchazón ocular, defecto del campo visual, agudeza visual disminuida, dolor ocular, astenopia, ftopsia, ojo seco, aumento del lagrimeo, irritación ocular
Raras	<i>Pérdida de la visión, queratitis</i> , osclopsia, alteración visual de la percepción de profundidad, midriasis, estrabismo, brillo visual
<b><i>Trastornos del oído y del laberinto</i></b>	
Frecuentes	Vértigo
Poco frecuentes	Hiperacusia
<b><i>Trastornos cardíacos</i></b>	
Poco frecuentes	Taquicardia, bloqueo auriculoventricular de primer grado bradicardia sinusal, <i>insuficiencia</i> .
Raras	<i>Prolongación del intervalo QT</i> , taquicardia sinusal, arritmia sinusal .
<b><i>Trastornos vasculares</i></b>	
Poco frecuentes	Hipotensión, hipertensión, sofocos, rubefacción, frialdad periférica
<b><i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i></b>	
Poco frecuentes	Disnea, epistaxis, tos, congestión nasal, rinitis, ronquidos, sequedad nasal
Raras	<i>Edema pulmonar</i> , sensación de opresión en la garganta
Frecuencia no conocida	Depresión respiratoria
<b><i>Trastornos gastrointestinales</i></b>	
Frecuentes	Vómitos, <i>náuseas</i> , estreñimiento, <i>diarrea</i> , flatulencia, distensión abdominal, boca seca
Poco frecuentes	Enfermedad por reflujo gastroesofágico, hipersecreción salival, hipoestesia oral
Raras	Ascitis, disfagia, pancreatitis, lengua hinchada
<b><i>Trastornos Hepatobiliares</i></b>	
Poco frecuentes	Enzimas hepáticas elevadas*
Raras	Ictericia
Muy raras	Insuficiencia hepática, hepatitis
<b><i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i></b>	
Poco frecuentes	Sudoración, erupción papular, urticaria, hiperhidrosis, prurito.
Raras	Síndrome de Stevens Johnson, sudor frío, necrosis epidérmica tóxica (NET)
<b><i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i></b>	
Poco Frecuentes	Calambres musculares, artralgia, dolor de espalda, dolor en las extremidades, espasmo cervical
Poco frecuentes	Hinchazón articular, mialgia, sacudidas musculares, dolor de cuello, rigidez muscular
<b><i>Trastornos renales y urinarios</i></b>	
Poco frecuentes	Disuria, incontinencia urinaria.
Raras	Oliguria, insuficiencia renal, retención urinaria.
<b><i>Trastornos del aparato reproductor y de las mamas</i></b>	
Frecuentes	Disfunción eréctil.
Poco frecuentes	Retraso de la eyaculación, disfunción sexual, dismenorrea, dolor de mama.
Raras	Amenorrea, secreción mamaria, aumento de tamaño de la mama, ginecomastia.
<b><i>Trastornos generales</i></b>	
Frecuentes	Edema periférico, edema, marcha anormal, caídas, sensación de embriaguez, sensación anormal, fatiga
Poco frecuentes	Edema generalizado, <i>edema facial</i> , opresión en el pecho, dolor, pirexia, sed, escalofríos, astenia
<b><i>Exploraciones complementarias</i></b>	
Frecuentes	Aumento de peso
Poco frecuentes	Creatinfosquinasa elevada en sangre, glucosa elevada en sangre, recuento disminuido de plaquetas, creatinina elevada en sangre, potasio disminuido en sangre, peso disminuido.
Raras	reducción del número de leucocitos.

\*Alanina aminotransferasa elevada (ALT) y aspartato aminotransferasa elevada (AST).

Se han mencionado los siguientes eventos: insomnio, dolor de cabeza, náuseas, ansiedad, diarrea, síndrome gripal, convulsiones, 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.

Notificación de los eventos adversos:

Ante cualquier inconveniente con el producto Usted puede:

- comunicarse al 4756-5436 o por correo electrónico a través de la Página Web de Denver Farma: www.denverfarma.com.ar -llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: https://www.argentina.gov.ar/anmat/farmacovigilancia/notificanos/pacientes o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

**SOBREDOSIFICACIÓN:**

En la experiencia post-comercialización, las reacciones adversas más frecuentes observadas con sobredosis de Pregabalina incluyeron somnolencia, estado de confusión, agitación e inquietud. En raras ocasiones, se han notificado casos de coma.

El tratamiento de la sobredosis de Pregabalina debe incluir medidas generales de soporte respiratorio y cardiovascular, así como la hemodiálisis si fuera necesario.

Ante la eventualidad de una sobredosis concurrir al Hospital más cercano o comunicarse a los Centros de Toxicología: Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/4962-2247 Hospital A. Posadas (011) 4658-7777/4654-6648.

**MODO DE CONSERVACIÓN:**

Conservar a temperatura ambiente menor a 30°C.

**PRESENTACIONES:**

GAVANEURAL® 25 mg: se presenta en envases que contienen: 30 cápsulas.

GAVANEURAL® 75 mg: se presenta en envases que contienen: 30 cápsulas.

GAVANEURAL® 150 mg: se presenta en envases que contienen: 30 cápsulas.

*Ante cualquier inconveniente con el producto Usted puede:*

*- comunicarse al 4756-5436 o a la Página Web de Denver Farma:*

*www.denverfarma.com.ar*

*- llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:*

*http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234*

<p><i>“Este medicamento debe ser utilizado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.”</i></p>
<p><b>“MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS”</b></p>

Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 57290

**DENVER FARMA S. A.**

Mozart S/N, Centro Industrial Garín, Escobar. Provincia de Buenos Aires.

Director Técnico: José Luis Tombazzi, Farmacéutico.