

GAVANEURAL®

PREGABALINA 25 mg, 75 mg y 150 mg

Cápsulas

Industria Argentina

Venta Bajo Receta Archivada

COMPOSICIÓN

-Cada cápsula de GAVANEURAL® 25 mg contiene:
Pregabalina 25 mg, Excipientes: almidón pregelatinizado, lactosa spray, dióxido de silicio coloidal, talco, c.s.
-Cada cápsula de GAVANEURAL® 75 mg contiene:
Pregabalina 75 mg, Excipientes: 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.

ACCION TERAPEUTICA

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.

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS

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. 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 modulación de neurotransmisores calcio dependiente, 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 C_{máx} de aproximadamente un 25- 30% y un retraso en el t_{máx} 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 hemodialísis.

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 dinicamente 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 hemodíálisis (tras una sesión de hemodíálisis de 4 horas, las concentraciones plasmáticas de Pregabalina se reducen 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 hemodíálisis (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.

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. 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 periodo 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 (CL_{Cr}), tal como se indica en la tabla I, que se ha determinado usando la fórmula siguiente:

CL_{Cr} (ml/min)= [140- edad (años)] x peso (kg) (x 0,85 si se trata de pacientes mujeres)
72 x creatinina sérica (mg/dl)

La Pregabalina se elimina del plasma de forma eficaz mediante hemodíálisis (50% del fármaco en 4 horas). En pacientes sometidos a hemodíálisis, 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 hemodíálisis se debe administrar de forma inmediata una dosis complementaria.

Clasificación de Creatinina (Cr) (ml/min)	Dosis inicial (mg/día)	Dosis máxima (mg/día)	Posología
≥ 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 hemodíálisis (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 encias), 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 antiepilépticos, 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 antiepilépticos 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 antiidiabético 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.

Discontinuación 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 creatiniquinasa (CPK):

El tratamiento con Pregabalina se asoció con elevaciones de la creatiniquinasa (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 x 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.

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 hipogluceminante.

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 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 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 mejora 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 cardíaca 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.

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, oxidodona 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 oxidodona, 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 oxidodona.

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
Infecciones e infestaciones	
Poco frecuentes	Nasofarínigitis
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Raras	Neutropenia
Trastornos del sistema inmunológico	
Frecuencia no conocida	Hipersensibilidad, angioedema, reacción alérgica.
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Frecuentes	Aumento del apetito
Poco frecuentes	Anorexia, hipoglucemia
Trastornos psiquiátricos	
Frecuentes	Euforia, confusión, disminución de la libido, irritabilidad, desorientación, insomnio.

Poco frecuentes	Despersonalización, anorgasmia, inquietud, depresión, agitación, cambios del humor, estado de ánimo depresivo, dificultad de expresión, alucinaciones, sueños extraños, aumento de la libido, ataques de pánico, apatía.
Raras	Desinhibición, estado de ánimo elevado.
Frecuencia no conocida	Agresión
Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuentes	Mareos, somnolencia.
Frecuentes	Ataxia, alteración en la atención, coordinación anormal, deterioro de la memoria, temblor, disartria, parestesias, trastorno del equilibrio, letargia y sedación.
Poco frecuentes	Trastorno cognitivo, hipoestesia, 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
Frecuencia no conocida	Pérdida de conciencia, daño mental progresivo, convulsiones, dolor de cabeza, malestar general.

Trastornos oculares

Frecuentes	Visión borrosa, diplopía
Pocos frecuentes	Trastornos visuales, sequedad ocular, edema ocular, defecto del campo visual, disminución de la agudeza visual, dolor ocular, astenopia, epifora.
Raras	Fotopsia, irritación ocular, midriasis, oscilopsia, percepción profunda visual alterada, pérdida de la visión periférica, estrabismo, brillo visual.
Frecuencia no conocida	Pérdida de la visión, queratitis.

Trastornos del oído y del laberinto

Frecuentes	Vértigo
Poco frecuentes	Hiperacusia

Trastornos cardíacos

Poco frecuentes	Taquicardia, bloqueo auriculoventricular de primer grado.
Raras	Taquicardia sinusal, arritmia sinusal, bradicardia sinusal
Frecuencia no conocida	Insuficiencia cardíaca congestiva, prolongación del intervalo QT

Trastornos vasculares

Poco frecuentes	Rubor, sofocos, hipotensión, hipertensión.
Raras	Frío periférico.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Poco frecuentes	Disnea, sequedad nasal, nasofaringitis.
Raras	Tos, congestión nasal, epistaxis, rinitis, ronquidos, sensación de opresión en la garganta.

Frecuencia no conocida	Edema pulmonar.
------------------------	-----------------

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes	Sequedad de boca, constipación, vómitos, flatulencia.
Poco frecuentes	Distensión abdominal, hipersecreción salival, enfermedad del reflujo gastroesofágico, hipoestesia oral.

Raras	Ascitis, disfagia, pancreatitis.
Frecuencia no conocida	Lengua hinchada, diarrea, náuseas.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Poco frecuentes	Sudoración, erupción papular.
Raras	Sudor frío, urticaria.
Frecuencia no conocida	Síndrome de Stevens Johnson, prurito.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Poco frecuentes	Espasmos musculares, edema articular, calambres musculares, mialgia, artralgia, lumbalgia, dolor en las extremidades, rigidez muscular.
Raras	Espasmo cervical, nuchalgia, rabdomiolisis.

Trastornos renales y urinarios

Poco frecuentes	Disuria, incontinencia urinaria.
Raras	Oliguria, insuficiencia renal.
Frecuencia no conocida	Retención urinaria.

Trastornos del aparato reproductor y de las mamas	
Frecuentes	Disfunción eréctil
Poco frecuentes	Retraso de la eyaculación, disfunción sexual
Raras	Amenorrea, dolor de mamas, secreción mamaria, dismenorrea, hipertrofia mamaria.

Trastornos generales

Frecuentes	Fatiga, edema periférico, sensación de embriaguez, edema, marcha anormal.
Poco frecuentes	Astenia, caídas, sed, opresión en el pecho, dolor, sensación de anomalidad, escalofríos.
Raras	Edema generalizado, pirexia.
Frecuencia no conocida	Edema facial.

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, 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.

SOBREDOSIS

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.

PRESENTACIONES

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

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

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

CONSERVACIÓN

Conservar a temperatura ambiente menor a 30°C.

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

"Este medicamento debe ser utilizado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica."
--

Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 57290

DENVER FARMA S. A.

Natalio Querido 2285 (1605) Munro. Bs As.

Elaborado en su planta de manufactura, Centro Industrial Garín.

Director Técnico: José Luis Tombazzi.-Farmacéutico.-