

8 mm



Las reacciones adversas enumeradas también pueden estar relacionadas con la enfermedad subyacente y/o con la medicación que se administra concomitantemente.  
En el tratamiento del 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 PRECAUCIONES).

**Trastornos de la sangre y del sistema linfático:** *Ocasionales:* Equimosis. *Raras:* Neutropenia, anemia, trombocitopenia, eosinofilia.

**Trastornos del metabolismo y la nutrición:** *Ocasionales:* Aumento del apetito. *Raras:* Anorexia, hipoglucemia.

**Trastornos psiquiátricos:** *Ocasionales:* Euforia, confusión, disminución de la libido, irritabilidad. *Raras:* 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, desinhibición, estado de ánimo elevado.

**Trastornos del sistema nervioso:** *Frecuentes:* Mareos, somnolencia. *Ocasionales:* Ataxia, alteraciones en la atención, coordinación anormal, deterioro de la memoria, temblor, disartria, parestesias. *Raras:* Trastorno cognitivo, hipoestesia, defecto del campo visual, nistagmo, trastornos del habla, mioclonía, hiporreflexia, discinesia, hiperactividad psicomotora, mareo postural, hiperestesia, aguesia, sensación de ardor, temblor intencional, estupor, síncope, amnesia, hipocinesia, parosmia, disgrafía.

**Trastornos oculares:** *Ocasionales:* Visión borrosa, diplopía. *Raras:* Trastornos visuales, sequedad ocular, edema ocular, disminución de la agudeza visual, dolor ocular, astenopia, epifora, fotopsia, irritación ocular, midriasis, oscilopsia, percepción profunda visual alterada, pérdida de la visión periférica, estrabismo, brillo visual.

**Trastornos del oído y del laberinto:** *Ocasionales:* Vértigo. *Raras:* Hiperacusia.

**Trastornos cardíacos:** *Raras:* Taquicardia, bloqueo auriculoventricular de primer grado, taquicardia sinusal, arritmia sinusal, bradicardia sinusal.

**Trastornos vasculares:** *Raras:* Rubor, sofocos, hipotensión, frío periférico, hipertensión.

**Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:** *Raras:* Disnea, sequedad nasal, nasofaringitis, tos, congestión nasal, epistaxis, rinitis, ronquidos, opresión en la garganta.

**Trastornos gastrointestinales:** *Ocasionales:* Sequedad de boca, constipación, vómitos, flatulencia, gastroenteritis, dolor abdominal. *Raras:* Distensión abdominal, hipersecreción salival, enfermedad de reflujo gastroesofágico, hipostesia oral, ascitis, disfagia, pancreatitis. *Frecuencia no conocida:* Hinchazón de la lengua.

**Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:** *Raras:* Sudoración, erupción papular, sudor frío, urticaria. *Frecuencia no conocida:* Prurito.

**Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:** *Raras:* Espasmo muscular, edema articular, calambres musculares, mialgia, artralgia, lumbalgia, dolor en las extremidades, rigidez muscular, espasmo cervical, dolor de cuello, rabdomiólisis.

**Trastornos renales y urinarios:** *Raras:* Disuria, incontinencia urinaria, oliguria, insuficiencia renal.

**Trastornos del aparato reproductor y de las mamas:** *Ocasionales:* Disfunción eréctil. *Raras:* Retraso en la eyaculación, disfunción sexual, amenorrea, dolor de mamas, secreción mamaria, dismenorrea, hipertrofia mamaria.

**Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:** *Ocasionales:* Fatiga, edema periférico, sensación de embriaguez, edema, marcha anormal. *Raras:* Astenia, caídas, sed, opresión en el pecho, dolor exacerbado, anasarca, pirexia, escalofríos. *Frecuencia no conocida:* Ederma facial.

**Metabólicas y alteraciones de laboratorio:** *Ocasionales:* Aumento de peso. *Raras:* Aumento de la alanina aminotransferasa (TGP), aumento de la creatinofosfoquinasa plasmática (CPK), aumento de la aspartato aminotransferasa (TGO), disminución del número de plaquetas, aumento de la glucemia, aumento de la creatinina plasmática, reducción de la potasemia, reducción de peso, reducción del número de leucocitos.

En algunos pacientes se han observado síntomas de retirada tras la interrupción del tratamiento con pregabalina tanto a corto como a largo plazo. Se han mencionado los siguientes acontecimientos: insomnio, dolor de cabeza, náuseas, diarrea, síndrome gripal, nerviosismo, depresión, dolor, sudoración y mareos. Se debe informar al paciente sobre esto al inicio del tratamiento. Con respecto a la interrupción del tratamiento de pregabalina a largo plazo no hay datos sobre la incidencia y gravedad de los síntomas de retirada en relación a la duración del tratamiento y a la dosis de pregabalina.

**Experiencia Post-Comercialización:** En las reacciones adversas reportadas post-comercialización no es posible estimar su frecuencia y establecer la relación causal con la medicación, debido a que son reportes voluntarios y de un tamaño de población incierta. Las mismas fueron: - Desórdenes del sistema nervioso: Cefaleas. - Desórdenes gastrointestinales: Diarrea, náuseas.

#### SOBREDOSIFICACIÓN

En sobredosis de hasta 15 g, no se comunicaron reacciones adversas no esperadas. Las reacciones adversas no fueron diferentes a las vistas con las dosis más altas recomendadas.

**Manejo de la sobredosis:** No hay un antídoto específico. Si estuviera indicada la eliminación de la droga no absorbida, puede intentarse con provocación del vómito o lavado gástrico, protegiendo la vía aérea. Se debe realizar soporte general del paciente incluyendo monitoreo de signos vitales y observación clínica.

La hemodiálisis puede considerarse en pacientes con insuficiencia renal (ver POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN, Tabla 1).

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con el Centro de Toxicología (CIAT), Tel. 1722.

#### PRESENTACIONES

GAVIN® 75 mg.: Envases conteniendo 20 y 30 comprimidos birranurados.

#### CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar en su envase original, a temperatura ambiente, entre 15 y 30°C.

\*Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica\*.

NO DEJE MEDICAMENTOS AL ALCANCE DE LOS NIÑOS.



Laboratorio Gador S.A., N° 342  
La Paz 2257 - Montevideo  
Tel: 2401 6444 - Email: uy-info@gador.com  
D.T. Quím. Farm. Christian Díaz  
Reg. M.S.P. N° 43648 - Ley 15443.



# GAVIN® 75

## PREGABALINA 75 mg

Venta bajo receta profesional  
Industria uruguaya

Comprimidos birranurados

#### COMPOSICIÓN

Cada comprimido birranurado de GAVIN® 75 contiene:

Pregabalina..... 75 mg.  
Excipientes..... c.s.

#### ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antiepiléptico. Antineurálgico.

#### INDICACIONES

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

**Dolor neuropático:** GAVIN® está indicado en el tratamiento del dolor neuropático periférico y central, en adultos.

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

**Fibromialgias:** GAVIN® está indicado en el tratamiento de fibromialgias, en adultos.

#### ACCIÓN FARMACOLÓGICA

El principio activo, pregabalina, es un análogo del ácido gamma-aminobutírico (ácido(S)-3-(aminometil)-5-metilhexanoico). La pregabalina se une en el Sistema Nervioso Central a la proteína (α2-δ, una subunidad auxiliar de los canales de calcio voltaje dependientes, desplazando potencialmente a [3H]-gabapentina.

#### Experiencia clínica

**Epilepsia:** La pregabalina se ha estudiado, como terapia adjunta, en pacientes adultos con epilepsia parcial, en 3 estudios clínicos controlados con una duración de hasta 12 semanas tanto con dos como con tres administraciones al día (TVD).

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.

**Dolor neuropático:** Se ha demostrado la eficacia en estudios en neuropatía diabética, neuralgia postherpética y lesión de la médula espinal. La pregabalina se ha estudiado en 10 ensayos 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). Los perfiles de seguridad y eficacia para los regímenes posológicos de dos y tres veces al día fueron similares.

En ensayos clínicos de hasta 12 semanas de duración para 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 para dolor neuropático periférico, el 35% de los pacientes tratados con pregabalina y el 18% de los pacientes 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 con placebo. En el caso de los pacientes que experimentaron somnolencia, los porcentajes de respondedores fueron del 48% para pregabalina y 16% para placebo. En el ensayo clínico controlado para dolor neuropático central, el 22% de los pacientes tratados con pregabalina y el 7% de los pacientes con placebo experimentaron una mejoría del 50% en la escala de dolor.

**Trastorno de ansiedad generalizada (TAG):** La pregabalina se ha estudiado en 6 estudios controlados de 4-6 semanas de duración, un estudio en ancianos de 8 semanas de duración y un estudio a largo plazo de prevención de recaídas con una fase doble ciego de prevención de recaídas de 6 meses de duración. En la primera semana se observó un alivio de los síntomas del TAG como se reflejó en la Escala de Valoración de la Ansiedad de Hamilton (HAM-A). En los estudios clínicos controlados (4-8 semanas de duración) el 52% de los pacientes tratados con pregabalina y el 38% de los que recibieron placebo mejoraron la puntuación total de la HAM-A en al menos un 50% desde la visita basal hasta la finalización del estudio.

**Fibromialgia:** La eficacia de pregabalina para el manejo de la fibromialgia fue establecida en un estudio doble ciego, controlado con placebo, de 14 semanas de duración, y en otro estudio de suspensión, aleatorizado de 6 meses de duración. Ambos estudios utilizaron el criterio del American College of Rheumatology para seleccionar a los pacientes (historia de dolor de 3 meses de duración y presencia de dolor en 11 o más de los 18 puntos específicos).

Los estudios controlados mostraron una reducción del dolor medido por la escala análoga visual. Adicionalmente la mejoría fue demostrada basada en un interrogatorio global al paciente (PGIC) y un cuestionario de impacto de la fibromialgia (FIQ).

No hubo diferencias, en cuanto a eficacia, entre las dosis de 600 y 450 mg/día. Algunos pacientes tuvieron disminución del dolor a la semana de comenzar el tratamiento, y persistió durante todo el estudio. En los estudios de suspensión, los pacientes recibieron tratamiento con pregabalina durante 6 semanas; los que respondieron fueron entonces aleatorizados a continuar con pregabalina o recibir placebo durante 6 meses.

La eficacia fue medida por la pérdida de respuesta terapéutica. Así, el grupo tratado con pregabalina requirió un tiempo más prolongado que el grupo tratado con placebo para llegar a dicho punto. El 53% del grupo con pregabalina vs el 33% del grupo con placebo, mantuvieron la respuesta terapéutica a los 6 meses de tratamiento.

#### FARMACOCINÉTICA

Los parámetros farmacocinéticos de pregabalina en el estado estacionario 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 después de la administración de dosis única o dosis múltiples. La biodisponibilidad oral de pregabalina es independiente de la dosis y aproximadamente es 30%. Con la administración repetida, el estado estacionario se alcanza en 24 a 48 horas posteriores. La velocidad de absorción de pregabalina disminuye cuando se administra con alimentos, produciéndose un descenso en la C<sub>max</sub> de aproximadamente un 25-30% y un retraso en el t<sub>max</sub> de 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 observado que la pregabalina atraviesa la barrera hematoencefálica en ratones, ratas y monos; y que atraviesa la placenta y está presente en la leche en ratas. En humanos, tras la administración oral de pregabalina, el volumen de distribución aparente 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. Seguido a una dosis de pregabalina marcada radioactivamente, aproximadamente el 36% de la dosis administrada fue recuperada en orina como pregabalina inalterada. El principal metabolito encontrado en la orina, el derivado N-metilado de pregabalina, 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 es de 6,3 horas, en sujetos con función renal normal. El clearance plasmático y renal de pregabalina son directamente proporcionales al clearance de creatinina (Ver Alteración renal).

Es necesario un ajuste de la dosis en pacientes con la función renal alterada o en hemodiálisis (Ver POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN, Tabla 1).

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 tal motivo, no es necesario monitorear rutinariamente las concentraciones plasmáticas de pregabalina.



20554

15 mm

4

1

8 mm



#### FARMACOCINÉTICA EN GRUPOS ESPECIALES DE PACIENTES

**Pacientes con alteración de la función renal:** El clearance de pregabalina es directamente proporcional al clearance de creatinina. Es necesario una disminución de la dosis en pacientes con insuficiencia renal. Además la pregabalina es removida efectivamente del plasma mediante hemodiálisis. Luego de una sesión de hemodiálisis de 4 horas, las concentraciones plasmáticas de pregabalina se reducen aproximadamente al 50%. En estos pacientes debe darse una dosis complementaria tras la hemodiálisis (Ver POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN, tabla 1).

**Pacientes con alteración de la función hepática:** No se han llevado a cabo estudios de farmacocinética específicos en pacientes con la 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 una alteración de la función hepática altere de forma significativa las concentraciones plasmáticas de pregabalina. **Ancianos (mayores de 65 años):** El clearance de pregabalina tiende a disminuir al aumentar la edad. Este descenso en el clearance de pregabalina oral está en relación con el descenso del clearance de creatinina asociado con el aumento de la edad. Podría requerirse una reducción de la dosis de pregabalina en pacientes que tengan la función renal alterada debido a la edad (Ver POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN, Tabla 1).

#### POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN:

GAVIN® se puede tomar con o sin alimentos. El rango de dosis es de 150 a 600 mg al día, dividiendo su administración en dos o tres tomas. **Epilepsia:** El tratamiento con pregabalina se puede iniciar con una dosis de 150 mg al día, dividida en dos o tres veces. Acorde a 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. **Dolor neuropático:** El tratamiento con pregabalina se puede comenzar con una dosis de 150 mg/día, dividida en dos o tres veces. Acorde a 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. Los pacientes que no presenten mejoría del dolor luego de 2 a 4 semanas de tratamiento con 300 mg/día, puede aumentarse la dosis a 600 mg/día.

**Trastorno de ansiedad generalizada:** El rango de dosis es de 150 a 600 mg al día, dividiendo su administración en dos o tres tomas. Se debe reevaluar periódicamente la necesidad de tratamiento. El tratamiento con pregabalina se puede iniciar con una dosis de 150 mg al día. Acorde a 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 es de 300 a 450 mg al día. La dosis de inicio debería ser de 150 mg/día dividida en dos veces y a la semana podría incrementarse a 300 mg/día dividida en dos veces. En los pacientes que no tuvieron la respuesta esperada, podría incrementarse la dosis a 450 mg/día, dividida en dos veces.

**Interrupción del tratamiento con pregabalina:** De acuerdo con la práctica clínica actual, si se tiene que interrumpir el tratamiento con pregabalina se deberá hacer de forma gradual durante un período mínimo de 1 semana independientemente de la indicación.

**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 FARMACOCINÉTICA, Alteración de la función renal), la reducción de la dosis en pacientes con la función renal alterada se deberá realizar de forma individualizada de acuerdo al clearance de creatinina (Cr), tal y como se indica en la Tabla 1, que se ha determinado usando la fórmula siguiente:

$$Cr = \frac{[140 - \text{edad (años)}] \times \text{peso (kg)}}{72 \times \text{creatinina sérica (mg/dL)}}$$

La pregabalina se elimina del plasma en 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 (Cr) (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. **Uso en niños y adolescentes:** GAVIN® no está recomendado para uso en niños menores de 12 años y adolescentes (de 12 a 17 años de edad) debido a la escasez de datos sobre 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 (ver *Pacientes con alteración de la función renal*).

#### CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

#### PRECAUCIONES

Resultados de un estudio sugieren un aumento del riesgo de ideas o comportamiento 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 con tratamiento con DAEs (11 diferentes drogas antiepilépticas). Estos estudios evaluaron la eficacia de diferentes drogas antiepilépticas en tratamiento de epilepsia y alteraciones psiquiátricas (trastorno bipolar, depresión y ansiedad) y otras condiciones.

Los pacientes aleatorizados a alguna de las drogas antiepilépticas tuvieron casi el doble de riesgo de tener ideación o comportamiento suicida comparado con los pacientes aleatorizados 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.

El tratamiento con pregabalina se ha asociado a mareos y somnolencia, lo cual podría incrementar los casos de lesiones accidentales (caídas) en la población anciana. Por lo tanto, se debe aconsejar a los pacientes que tengan precaución hasta que se familiaricen con los efectos potenciales del fármaco.

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

**Discontinuada abrupta:** Con respecto a la interrupción del tratamiento de pregabalina, como con otros antiepilépticos, debería disminuirse la dosis gradualmente (mínimo durante 1 semana), para minimizar el potencial incremento de la frecuencia de las crisis en pacientes epilépticos. Después de la interrupción abrupta de la medicación, en algunos pacientes se han observado los siguientes síntomas: insomnio, dolor de cabeza, náuseas y diarrea. Se debe informar al paciente sobre esto al inicio del tratamiento.

**Edema periférico:** El tratamiento con pregabalina puede causar edema periférico. En ensayos a corto plazo en pacientes sin enfermedad cardíaca o vascular periférica clínicamente significativa, no hubo asociación aparente entre edema periférico y complicaciones cardiovasculares tales como hipertensión o insuficiencia cardíaca congestiva grave. Debido a la existencia de datos limitados en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva grave, pregabalina debe utilizarse con precaución en este tipo de pacientes.

**Angioedema:** Se han reportado post-comercialización, casos de angioedema durante el tratamiento con pregabalina. Los síntomas específicos incluyen tumefacción de la cara, boca (lengua, labios y encías) y cuello (garganta y laringe). GAVIN® debería ser discontinuado inmediatamente en pacientes con dichos síntomas.

**Hipersensibilidad:** Hubo reportes post-marketing de hipersensibilidad en pacientes que comenzaron tratamiento con pregabalina. Las reacciones adversas fueron: rash, enrojecimiento, ampollas, ronchas, disnea y respiración sibilante. GAVIN® debería ser discontinuado inmediatamente en pacientes con dichos síntomas.

**Dolor neuropático central:** En el tratamiento de pregabalina en el dolor neuropático central debido a lesión de la médula espinal se incrementó la incidencia de efectos adversos en general, efectos 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.

**Aumento de peso:** El tratamiento con pregabalina puede causar ganancia de peso. En estudios clínicos de hasta 14 semanas, se observó un aumento del 7% o más con respecto al peso basal en el 9% de los pacientes tratados con pregabalina y 2% de los pacientes tratados con placebo. El aumento de peso con pregabalina parece estar relacionado con la dosis y duración del tratamiento, pero no con el sexo, edad e índice de masa corporal. Tampoco estuvo asociado con cambios clínicos importantes en la tensión arterial ni eventos cardiovasculares. En pacientes diabéticos se observó un aumento de peso promedio de 1,6 kg. en pacientes tratados con pregabalina versus 0,3% en pacientes tratados con placebo. 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.

**Efectos oftalmológicos:** En estudios controlados, 7% de los pacientes tratados con pregabalina y 2% de los pacientes tratados con placebo reportaron visión borrosa, la cual la mayoría de los casos se resolvió con la continuación del tratamiento. En 3.600 pacientes a los que se les realizó pruebas oftalmológicas se observó: reducción de la agudeza visual en el 7% de los pacientes tratados con pregabalina y 5% con placebo, cambios en el campo visual en el 13% de los pacientes tratados con pregabalina y 12% con placebo y cambios en el fondo de ojo en el 2% de los pacientes tratados con pregabalina y 2% con placebo. La significancia clínica de estos encuentros es desconocida. Debería informarse a los pacientes que si ocurre algún cambio en su visión notifique a su médico.

**Elevación de la enzima CPK:** En estudios controlados realizados en diferentes poblaciones, se encontró que el 1.5% de los pacientes tratados con pregabalina y el 0.7% de los tratados con placebo elevaron la enzima CPK tres veces su valor normal. Tres pacientes tratados con pregabalina reportaron rhabdólisis. Los tres pacientes tenían factores documentados que podrían haber causado o contribuido a dicho evento. Los médicos deberían instruir a sus pacientes que reporten inmediatamente si padecen dolor muscular inexplicable, sensibilidad al tacto o debilidad, particularmente si estos síntomas son acompañados de fiebre o malestar. Pregabalina debería ser discontinuada si se diagnostica miopatía o elevación marcada de la CPK.

**Descenso de plaquetas:** En estudios clínicos controlados, el 3% de los pacientes tratados con pregabalina y 2% de los pacientes tratados con placebo tuvieron un descenso clínicamente significativo de las plaquetas, definido como el 20% por debajo del valor basal y <150 x 10<sup>9</sup>/μL. Esto no estuvo asociado con un incremento de hemorragias.

**Prolongación del intervalo PR:** En el análisis de los datos de electrocardiogramas realizados en los estudios clínicos, se observó que la mayor prolongación del intervalo PR fue de 3-6 msec. con dosis de pregabalina ≥300 mg/día. Esto no fue asociado con un aumento del riesgo de prolongación del PR ≥25% desde el basal, un porcentaje incrementado de pacientes en tratamiento con PR >200 msec. o un aumento del riesgo de reacciones adversas de bloqueo aurículoventricular de segundo o tercer grado. Análisis de subgrupos no identifican un riesgo aumentado de prolongación del PR en pacientes que tienen el PR prolongado desde el inicio del tratamiento o en pacientes que están tratados con otras medicaciones que prolongan el PR. Este análisis no es definitivo debido al limitado número de pacientes.

**Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:** Pregabalina puede causar mareos y somnolencia por lo que puede afectar la capacidad para conducir o para utilizar máquinas. Se debe informar a los pacientes sobre esto.

**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) y no se une a proteínas plasmáticas, es poco probable que sea afectada por interacciones farmacocinéticas con otras drogas.

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, fenobarbital, topiramato, gabapentina, lorazepam, oxidodona o etanol. El análisis farmacocinético de la población indicó que los antidiabéticos orales (gliburida, metformina), diuréticos (furosemida), insulina y tiagabina, 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 ni en el estado de equilibrio de ninguna de estas sustancias.

Dosis múltiples orales de pregabalina administrada junto con oxidodona, lorazepam o etanol no produjeron efectos clínicamente importantes sobre la respiración. Pregabalina parece tener un efecto aditivo en la alteración de la función cognitiva y motora causada por oxidodona. Pregabalina puede potenciar los efectos del etanol y lorazepam.

No se realizaron estudios farmacodinámicos específicos de interacción en voluntarios ancianos. Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

**Embarazo**  
*Embarazo categoría C.* No existen datos suficientes sobre la utilización de pregabalina en mujeres embarazadas.

Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva. Se desconoce el riesgo en seres humanos. GAVIN® no debería utilizarse durante el embarazo excepto si fuese claramente necesario (si el beneficio para la madre es claramente superior al riesgo potencial para el feto). Las mujeres en edad fértil deben utilizar un método anticonceptivo eficaz.

**Lactancia**  
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.

**Empleo en pediatría**  
La seguridad y eficacia de pregabalina en niños no ha sido establecida.

**Empleo en ancianos**  
En estudios clínicos controlados en dolor neuropático y epilepsia, no se observaron diferencias significativas con los adultos en cuanto a seguridad y eficacia.

En estudios clínicos controlados en fibromialgia, las siguientes reacciones adversas fueron más frecuentes en pacientes mayores de 65 años: mareos, visión borrosa, temblor, inestabilidad, estado confusional, coordinación anormal y letargo. Ya que pregabalina se excreta por riñón, la dosis debería ser ajustada en los pacientes ancianos con insuficiencia renal.

**REACCIONES ADVERSAS**  
En todos los estudios controlados de todas las poblaciones combinadas, la tasa de abandono a causa de reacciones adversas fue del 14% 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.

Las reacciones adversas comunicadas con más frecuencia fueron mareos, somnolencia, sequedad bucal, edema, visión borrosa, aumento de peso y dificultad en la concentración/atención.

Generalmente, las reacciones adversas fueron de intensidad leve a moderada.

A continuación, se enumeran 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 acorde a la Disposición 5904/96 de la ANMAT en: frecuentes (≥10%), ocasionales (1 al 10%) y raras (<1%).



20554

15 mm