

Linprel 25/50/75/150/300

Pregabalina

25/50/75/150/300 mg



Baliarda

Expendio bajo receta archivada
Industria Argentina

Cápsulas

FORMULA:

Linprel 25:

Cada cápsula contiene:

Pregabalina 25,0 mg.

Excipientes: Starlac 100 (lactosa monohidrato-almidón de maíz), dióxido de silicio coloidal, talco, c.s.p. 1 cápsula.

Linprel 50:

Cada cápsula contiene:

Pregabalina 50,0 mg.

Excipientes: Starlac 100 (lactosa monohidrato-almidón de maíz), dióxido de silicio coloidal, talco, c.s.p. 1 cápsula.

Linprel 75:

Cada cápsula contiene:

Pregabalina 75,0 mg.

Excipientes: Starlac 100 (lactosa monohidrato-almidón de maíz), dióxido de silicio coloidal, talco, c.s.p. 1 cápsula.

Linprel 150:

Cada cápsula contiene:

Pregabalina 150,0 mg.

Excipientes: Starlac 100 (lactosa monohidrato-almidón de maíz), dióxido de silicio coloidal, talco, c.s.p. 1 cápsula.

Linprel 300:

Cada cápsula contiene:

Pregabalina 300,0 mg.

Excipientes: Starlac 100 (lactosa monohidrato-almidón de maíz), dióxido de silicio coloidal, talco, c.s.p. 1 cápsula.

ACCION TERAPEUTICA:

Antiepiléptico. Antineurálgico. Código ATC: N03AX16

INDICACIONES:

Dolor neuropático asociado a neuropatía diabética periférica.

Neuralgia postherpética.

Ayudante en pacientes adultos con convulsiones de inicio parcial.

Fibromialgia.

Ansiedad generalizada en adultos (según criterios DSM IV).

Dolor neuropático post-injuria espinal.

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS / PROPIEDADES:

ACCION FARMACOLOGICA

Si bien el mecanismo por el cual pregabalina ejerce su acción terapéutica no ha sido completamente dilucidado, se cree que la unión a la subunidad auxiliar (proteína α_2 -delta) de los canales de calcio voltaje dependientes del Sistema Nervioso Central puede estar involucrada en la acción antinociceptiva y anticonvulsivante observada en modelos animales. En modelos animales de daño nervioso, se ha demostrado que la pregabalina reduce la liberación calcio-dependiente de neurotransmisores pro-nociceptivos en la médula espinal, posiblemente al interrumpir el tráfico de canales de calcio que contienen la subunidad α_2 -delta y/o reduciendo las corrientes de calcio. Los resultados experimentales en otros modelos animales de daño nervioso y dolor persistente sugieren que la actividad antinociceptiva de la pregabalina podría estar mediada también por interacciones con las vías noradrenérgicas y serotoninérgicas descendentes, con origen en el tronco encefálico que modula la transmisión de dolor hacia la médula espinal. *In vitro*, pregabalina reduce la liberación calcio-dependiente de varios neurotransmisores tales como glutamato, noradrenalina, sustancia P, reduciendo la irritabilidad neuronal en el Sistema Nervioso Central.

Aunque su estructura molecular deriva del ácido gamma-aminobutírico (GABA), pregabalina no interactúa con los receptores GABA_A, GABA_B o benzodiazepínicos, no modifica la concentración cerebral de GABA ni posee efectos agudos en la captación o degradación de GABA. Sin embargo, en cultivos neuronales la aplicación prolongada de pregabalina aumenta la densidad de la proteína transportadora de GABA y también la tasa del transporte funcional de GABA. Pregabalina no bloquea los canales de sodio, no es activa frente a los receptores opiáceos, y no altera la actividad de la enzima ciclooxigenasa. Es inactiva sobre los receptores serotoninérgicos y dopaminérgicos y no inhibe la recaptación de dopamina, serotonina ni noradrenalina.

FARMACOCINETICA:

Absorción: tras la administración oral, la C_{max} se alcanza aproximadamente a las 1,5 horas de la toma. La biodisponibilidad oral es $\geq 90\%$ e independiente de la dosis. Luego de la administración de una dosis única (25 a 300 mg) y dosis múltiples (75 a 900 mg/día), la C_{max} y el ABC incrementaron en forma lineal. Tras la administración de dosis repetidas, el estado estacionario se alcanza dentro de las 24-48 horas. La ingesta de pregabalina con alimentos no altera significativamente su absorción total pero disminuye la C_{max} en un 25-30% y retrasa el T_{max} aproximadamente 3 horas. **Distribución:** pregabalina no se une a proteínas plasmáticas. El volumen de distribución aparente es de aproximadamente 0,5 l/kg. En animales, pregabalina atraviesa la barrera hemoencefálica y se excreta en la leche materna.

Metabolismo y eliminación: pregabalina no se metaboliza en forma apreciable en humanos. Luego de la administración de una dosis de pregabalina radiomarcada, aproximadamente el 90% de la dosis es recuperada en la orina como droga sin metabolizar. La excreción urinaria es la principal vía de eliminación. La vida media de eliminación es de 6,3 horas. El clearance renal es de 67-80,9 ml/min en

voluntarios sanos jóvenes. Dado que pregabalina no se une a proteínas plasmáticas, dicho clearance sugiere que pregabalina sufre reabsorción tubular renal.

El clearance de pregabalina es directamente proporcional al clearance de creatinina.

Poblaciones especiales:

Insuficiencia renal: pregabalina es efectivamente removida por hemodiálisis. Luego de una sesión de hemodiálisis de 4 horas, la concentración plasmática de pregabalina se reduce aproximadamente un 50%.

Pacientes de edad avanzada: el clearance oral de pregabalina tiende a disminuir con el incremento de la edad.

Pacientes pediátricos: la farmacocinética de pregabalina no ha sido adecuadamente estudiada en pacientes pediátricos.

Insuficiencia hepática: la farmacocinética de pregabalina en pacientes con insuficiencia hepática no ha sido estudiada. No obstante, dado que la droga no es metabolizada en forma apreciable y se elimina principalmente por vía renal como droga sin metabolizar, no son de prever cambios significativos en la concentración plasmática en pacientes con insuficiencia hepática.

POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION:

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

Tratamiento del dolor neuropático asociado con neuropatía periférica diabética:

Dosis inicial: 75 mg 2 veces al día o 50 mg 3 veces al día. En función de la respuesta y tolerabilidad del paciente, la dosis podrá incrementarse, dentro de la primera semana, a 150 mg 2 veces al día o 100 mg 3 veces al día.

Dosis máxima recomendada: 300 mg/día.

Tratamiento de la neuralgia postherpética:

Dosis inicial: 75 mg 2 veces al día o 50 mg 3 veces al día. En función de la respuesta y tolerabilidad del paciente, la dosis podrá incrementarse, dentro de la primera semana, hasta un máximo de 300 mg/día. La dosis recomendada es de 75-150 mg 2 veces al día o 50-100 mg 3 veces al día (150 a 300 mg/día).

En pacientes tratados con 300 mg/día que no experimenten un alivio suficiente del dolor luego de 2-4 semanas de tratamiento, la dosis podrá incrementarse a 600 mg/día (300 mg 2 veces al día o 200 mg 3 veces al día). Dosis superiores a 300 mg/día deben reservarse para pacientes que presenten dolor persistente y una buena tolerabilidad a la dosis de 300 mg/día.

Tratamiento adyuvante en pacientes adultos con convulsiones de inicio parcial:

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

Dosis inicial: 75 mg 2 veces al día o 50 mg 3 veces al día. En función de la respuesta y tolerabilidad del paciente, la dosis podrá incrementarse, a intervalos semanales, a 300 mg/día y posteriormente a 600 mg/día.

Dosis máxima recomendada: 600 mg/día.

Tratamiento de la fibromialgia:

El rango de dosis recomendado es de 300 a 450 mg/día, en 2 o

3 tomas diarias.

Dosis inicial: 75 mg 2 veces al día. En función de la respuesta y tolerabilidad del paciente, la dosis podrá incrementarse, a intervalos semanales, a 300 mg/día, y posteriormente a 450 mg/día.

Dosis máxima recomendada: 450 mg/día.

Tratamiento de la ansiedad generalizada en adultos:

Dosis inicial: 75 mg 2 veces al día o 50 mg tres veces al día. En función de la respuesta y tolerabilidad del paciente, la dosis podrá incrementarse, a intervalos semanales, a 300 mg/día, seguidamente a 450 mg/día y posteriormente a 600 mg/día, en 2 o 3 tomas diarias. La necesidad de continuar con el tratamiento deberá reevaluarse periódicamente.

Dosis máxima recomendada: 600 mg/día.

Tratamiento del dolor neuropático post-injuria espinal:

Dosis inicial: 75 mg 2 veces al día o 50 mg 3 veces al día. En función de la respuesta y tolerabilidad del paciente, la dosis podrá incrementarse, dentro de la primera semana, a 150 mg 2 veces al día o 100 mg 3 veces al día.

En pacientes tratados con 300 mg/día que no experimenten un alivio suficiente del dolor luego de 2-3 semanas de tratamiento, la dosis podrá incrementarse a 600 mg/día (300 mg 2 veces al día o 200 mg 3 veces al día).

Poblaciones especiales:

Insuficiencia renal: la siguiente tabla presenta las dosis sugeridas en pacientes con alteración de la función renal.

Clearance de creatinina (ml/minuto)	Dosis diaria total de pregabalina		Modo de administración
	Dosis inicial (mg/día)	Dosis máxima (mg/día)	
30 a 60	75	300	2 a 3 tomas diarias
15 a 30	25-50	150	1 a 2 tomas diarias
< 15	25	75	1 toma diaria

El clearance de creatinina puede ser estimado usando la ecuación de Cockcroft y Gault:

Varones:

$$\text{Clearance de creatinina (ml / min)} = \frac{\text{Peso (kg)} \times (140 - \text{edad})}{72 \times \text{creatinina sérica (mg/dl)}}$$

Mujeres: 0,85 x el valor calculado para los varones.

- Dosis complementaria luego de la hemodiálisis:

Además de la dosis diaria de pregabalina, luego de cada sesión de 4 horas de hemodiálisis debe administrarse una dosis complementaria de inmediato:

Dosis diaria	Dosis complementaria
25 mg una vez por día	25 o 50 mg
25 o 50 mg una vez por día	50 o 75 mg
50 o 75 mg una vez por día	75 o 100 mg
75 mg una vez por día	100 o 150 mg

Insuficiencia hepática: no se requiere un ajuste de dosis.

Pacientes pediátricos: la seguridad y eficacia de pregabalina en niños y adolescentes (12-17 años) no ha sido establecida.

Pacientes de edad avanzada: dado que estos pacientes son más propensos a desarrollar insuficiencia renal, se recomienda precaución durante la selección de la dosis y un ajuste de la misma en función del clearance de creatinina.

Modo de administración:

El producto puede administrarse con o fuera de las comidas.

CONTRAINDICACIONES:

Pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a pregabalina (como angioedema) o a cualquier otro componente del producto.

ADVERTENCIAS:

No hay datos suficientes que permitan continuar el tratamiento con pregabalina como monoterapia luego de haber alcanzado el control de las crisis convulsivas con pregabalina como tratamiento adyuvante.

Riesgo de suicidabilidad: en estudios placebo controlados el empleo de antiepilépticos, entre ellos pregabalina, se asoció con un incremento del 2,1% en el número de pacientes que experimentaron pensamiento y comportamiento suicida, con respecto a los grupos placebo. El aumento del riesgo de ideación y comportamiento suicida se observó desde la primera semana de tratamiento, y continuó por al menos 24 semanas. El mismo no ha sido sistemáticamente evaluado en estudios clínicos más allá de las 24 semanas de tratamiento. Síntomas tales como ansiedad, agitación, hostilidad, manía e hipomanía pueden ser precursores de ideación suicida emergente. En consecuencia, se deberá advertir a los familiares y a quienes cuidan a los pacientes acerca del potencial incremento del riesgo de idea-

ción suicida, e instruirlos sobre la importancia de reportar inmediatamente al médico ante cualquier cambio inusual en el comportamiento.

Angioedema: durante la experiencia postcomercialización se reportó angioedema al inicio del tratamiento con pregabalina o en pacientes bajo tratamiento crónico. Los síntomas específicos incluyeron edema de cara, boca y cuello. Asimismo se reportó angioedema con amenaza para la vida debido a compromiso respiratorio que requirió tratamiento de emergencia. Ante la aparición de dichos síntomas, el tratamiento con pregabalina deberá discontinuarse de inmediato.

Se recomienda precaución durante la administración de pregabalina en pacientes con antecedentes de episodios de angioedema y en aquellos tratados concomitantemente con otras drogas asociadas a angioedema (como inhibidores de la ECA).

Hipersensibilidad: durante la experiencia postcomercialización se reportó hipersensibilidad (enrojecimiento de la piel, ampollas, rash, disnea, sibilancias) poco después del inicio del tratamiento con pregabalina.

Discontinuación abrupta del tratamiento: pregabalina, al igual que otras drogas antiepilépticas, debe ser discontinuada en forma gradual para minimizar la posibilidad de un aumento de la frecuencia convulsiva. Asimismo, algunos pacientes reportaron insomnio, náusea, cefalea, síndrome gripal, nerviosismo, depresión, dolor, sudoración, mareo y diarrea luego de la discontinuación abrupta o rápida del tratamiento con pregabalina. En consecuencia, la discontinuación del tratamiento debe realizarse gradualmente, en un lapso mínimo de una semana.

Edema periférico: el tratamiento con pregabalina puede causar edema periférico. En estudios clínicos a corto plazo en pacientes sin enfermedad cardiovascular o vascular periférica clínicamente significativas, no se observó una asociación aparente entre edema periférico y complicaciones cardiovasculares tales como hipertensión o insuficiencia cardiovascular congestiva. El edema periférico no se asoció a cambios de laboratorio que sugieran un deterioro de la función hepática o renal.

En estudios clínicos, un 6% de los pacientes tratados con pregabalina y un 2% del grupo placebo presentaron edema periférico. En estos estudios, un 0,5% de los pacientes tratados con pregabalina discontinuaron el tratamiento debido a este secundarismo, en comparación con el 0,2% de los pacientes que recibieron placebo.

En pacientes tratados con pregabalina y una tiazolidinediona se observó un incremento en las incidencias de aumento de peso y edema periférico. Se recomienda precaución durante el tratamiento concomitante de pregabalina y tiazolidinedionas dado que dichos hipoglucemiantes pueden causar aumento de peso y/o retención de fluidos, lo cual puede exacerbar o conducir a una insuficiencia cardíaca.

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

Efecto sobre la capacidad de conducir vehículos u operar ma-

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas comúnmente observadas en estudios clínicos controlados reportadas con una incidencia \geq 5% y dos veces superior a placebo, fueron: mareo, somnolencia, sequedad bucal, edema, visión borrosa, aumento de peso, trastornos del pensamiento (principalmente dificultad de concentración/atención).

A continuación se describen otras reacciones adversas emergentes de estudios clínicos controlados, observados con frecuencia \geq 1% y superior a placebo, considerando las indicaciones en forma combinada.

Dermatológicas: prurito, úlceras por decúbito.

Gastrointestinales: constipación, flatulencia, vómitos, náuseas, diarrea, distensión abdominal, gastroenteritis, sequedad bucal.

Hematológicas: equimosis.

Metabólicas y nutricionales: hipoglucemia, retención hídrica, edema, aumento de peso, aumento del apetito.

Musculoesqueléticas: miastenia, artralgia, espasmos musculares, mialgia, calambres en las piernas, debilidad muscular, dolor en las extremidades, dolor de cuello, dolor de espalda, inflamación de las articulaciones.

Neurológicas: neuropatía, ataxia, incoordinación, temblor, amnesia, trastornos del habla, tic, mioclonía, hipoestesia, letargo, hipertonia, nistagmo, parestesia, estupor, mareo, somnolencia, disartria, deterioro de la memoria, alteración de la atención, sedación, trastorno en el equilibrio.

Psiquiátricas: confusión, euforia, irritabilidad, desorientación, insomnio, depresión, ansiedad, nerviosismo, despersonalización, disminución de la libido.

Respiratorias: disnea, bronquitis, dolor faringolaríngeo, nasofaringitis.

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

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

Cardíacas: taquicardia, bloqueo aurículoventricular de primer grado.

Vasculares: hipotensión, hipertensión.

Laboratorio: aumento de la creatinfosfoquinasa en sangre.

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

Las reacciones adversas que condujeron a la discontinuación prematura del tratamiento en estudios de precomercialización afectaron al 14% de los pacientes tratados con pregabalina, comparado con el 7% de los pacientes del grupo placebo. Entre las más comunes se incluyen: mareo, somnolencia, ataxia, confusión, astenia, trastornos del pensamiento, visión borrosa, incoordinación y edema periférico.

Reportes postcomercialización: otras reacciones adversas reportadas durante el tratamiento con pregabalina (relación causal desconocida) y no informadas previamente en estudios de precomercialización incluyen: náuseas, diarrea, insuficiencia cardíaca congestiva, hipersensibilidad, angioedema, agresión, pérdida de

conciencia, convulsiones, cefalea, malestar, pérdida de la visión, queratitis, edema pulmonar, hinchazón de la lengua, síndrome de Stevens Johnson, retención urinaria, ginecomastia, eventos relacionados con la reducción de la motilidad del tracto gastrointestinal inferior cuando pregabalina se administra concomitantemente con drogas que tienen el potencial de producir constipación (como analgésicos opiáceos). Además, existen reportes post-comercialización de falla respiratoria y coma en pacientes bajo tratamiento con pregabalina y otros medicamentos depresores del Sistema Nervioso Central.

SOBREDOSIFICACION

El perfil de reacciones adversas reportado con sobredosis de hasta 15 g no fue clínicamente diferente al observado en pacientes tratados con dosis terapéuticas de pregabalina.

Tratamiento: en caso de sobredosis deberán instituirse medidas de soporte general incluyendo el monitoreo de los signos vitales y la observación del estado clínico del paciente. Se procederá al vaciamiento del contenido gástrico mediante el lavado gástrico o la inducción de la emesis y se establecerá y mantendrá una vía aérea permeable. No existe antídoto específico de pregabalina. Pregabalina puede ser eliminada por hemodiálisis.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o consultar a los centros toxicológicos de:

Hospital Posadas:

(01) 4654-6648 / 4658-7777

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez

(011) 4962-2247 / 6666

PRESENTACION:

Linprel 25:

Envases con 28 cápsulas.



Cápsula de gelatina rígida, tapa color azul claro y cuerpo color blanco.

Linprel 50:

Envases con 28 cápsulas.



Cápsula de gelatina rígida, tapa color rojo y cuerpo color crema.

Linprel 75:

Envases con 28 y 30 cápsulas.



Cápsula de gelatina rígida, color crema.

Linprel 150:

Envases con 28 y 30 cápsulas.



Cápsula de gelatina rígida, color azul.

Linprel 300:

Envases con 28 y 30 cápsulas.



Cápsula de gelatina rígida, color gris.

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

CONDICIONES DE CONSERVACION:

Mantener a temperatura no superior a 30°C. Proteger de la humedad.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 54.589

Director Técnico: Alejandro Herrmann, Farmacéutico.

Todo tratamiento exige un control periódico, debiendo consultarse al médico ante la menor duda o reacción adversa del medicamento. Siguiendo los criterios de la OMS se aconseja no administrar medicamentos durante el primer trimestre del embarazo y aún durante todo el transcurso del mismo, excepto cuando sean indicados por el médico. Todo medicamento debe mantenerse fuera del alcance de los niños.



Este Medicamento es Libre de Gluten

Última revisión: Enero 2016



Baliarda S.A.

Saavedra 1260/62 - Buenos Aires