



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Disposición

Número:

Referencia: EX-2023-91180314-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2023-91180314-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma TEMIS LOSTALO S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospecto para la Especialidad Medicinal denominada KABIAN 75 - 100 Y 150 MULTIDOSIS y KABIAN 75 - 150 - 300 / PREGABALINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS BIRANURADOS Y TRIRANURADOS DE PREGABALINA 75 mg, 100 mg Y 150 mg; CÁPSULAS DE PREGABALINA DE 75 mg, 150 Y 300 mg; aprobado por Certificado N° 54.813.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96 y 2349/97, Circular N° 004/13.

Que la Dirección de Investigación Clínica y Gestión del Registro de Medicamentos, han tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y sus modificatorios.

Por ello;

LA ADMINISTRADORA NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL
DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1°.- Autorízase a la firma TEMIS LOSTALO S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada KABIAN 75 - 100 Y 150 MULTIDOSIS y KABIAN 75 - 150 - 300 / PREGABALINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS BIRANURADOS Y TRIRANURADOS DE PREGABALINA 75 mg, 100 mg Y 150 mg; CÁPSULAS DE PREGABALINA DE 75 mg, 150 Y 300 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante el documento: IF-2024-23936239-APN-DERM#ANMAT; y el nuevo proyecto de información para el paciente obrante en el documento: IF-2024-23935562-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2°.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 54.813, cuando el mismo se presente acompañado de la presente disposición.

ARTICULO 3°.- Regístrese, notifíquese al interesado de la presente disposición conjuntamente, con los proyectos de prospecto e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2023-91180314-APN-DGA#ANMAT

Flb

ab

Digitally signed by PEARSON Enriqueta María
Date: 2024.03.22 11:03:01 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.03.22 11:03:03 -03:00

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE
KABIAN 75 / 100 Y 150 MULTIDOSIS
KABIAN 75 / 150 / 300

PREGABALINA

Comprimidos birranurados y trirranurados
Cápsulas

INDUSTRIA ARGENTINA

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento:

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted personalmente y no debe darlo a otras personas aun cuando sus síntomas sean los mismos que los suyos, ya que puede perjudicarlos.

En este prospecto:

1. ¿Qué es KABIAN y para qué se utiliza?
2. Antes de tomar KABIAN.
3. ¿Cómo se toma KABIAN?
4. Precauciones a tomar durante el tiempo que se utilizan el medicamento.
5. Posibles efectos adversos.
6. Conservación.
7. Presentaciones.
8. Información adicional.

¿QUE CONTIENE KABIAN 75/100/150 MULTIDOSIS?

Cada comprimido birranurado contiene:

	<u>75 mg</u>	<u>150 mg</u>
Pregabalina	75,00 mg	150,00 mg
Almidón pregelatinizado	21,00 mg	42,00 mg
Celulosa microcristalina	198,00 mg	397,00 mg
Dióxido de silicio coloidal	1,50 mg	3,00 mg
Estearato de magnesio	3,60 mg	7,20 mg
Óxido de hierro amarillo	0,30 mg	0,60 mg



RODRIGUEZ Silvia Monica
CUIL 27182109903

Cada comprimido trirranurado contiene:

100 mg

Pregabalina	100,00 mg
Almidón pregelatinizado	28,00 mg
Celulosa microcristalina	264,80 mg
Dióxido de silicio coloidal	2,00 mg
Estearato de magnesio	4,80 mg
Óxido de hierro amarillo	0,40 mg

KABIAN 75 / 150 /300

COMPOSICIÓN CUALICUANTITATIVA

Cada cápsula contiene:

	<u>75 mg</u>	<u>150 mg</u>	<u>300 mg</u>
Pregabalina	75, 00 mg	150,00 mg	300,00 mg
Almidón Pregelatinizado.....	16,50 mg	33,00 mg	66,00 mg
Celulosa microcristalina.....	7,00 mg	14,00 mg	28,00 mg
Dióxido de Silicio coloidal....	0,50 mg	1,00 mg	2,00 mg
Estearato de magnesio.....	1,00 mg	2,00 mg	4,00 mg

1. ¿QUÉ ES KABIAN Y PARA QUÉ SE UTILIZA?

Kabian pertenece a un grupo de medicamentos que se utilizan para el tratamiento de la epilepsia, del dolor neuropático y del trastorno de ansiedad generalizada (TAG) en adultos. También se utiliza en fibromialgia.

2. ANTES DE TOMAR KABIAN

No tome Kabian

Si es alérgico a Pregabalina o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar Kabian.

- Algunos pacientes tratados con este medicamento han comunicado síntomas que apuntan a una reacción alérgica. Estos síntomas incluyen hinchazón de la cara, los labios, la lengua y la garganta, así como aparición de erupción cutánea difusa. Si usted experimenta alguno de estos síntomas, debe acudir inmediatamente a su médico.
- Este medicamento se ha asociado con mareos y somnolencia, lo que podría aumentar los casos de lesiones accidentales (caídas) en pacientes de edad avanzada. Por lo tanto, usted debe tener precaución hasta que se familiarice con los efectos que puede tener

el medicamento.

- Este medicamento puede causar visión borrosa, pérdida de visión u otros cambios en la vista, muchos de ellos transitorios. Si experimenta cualquier alteración en su visión, debe informar inmediatamente a su médico.
- Aquellos pacientes diabéticos que aumenten de peso mientras toman Pregabalina pueden necesitar un cambio en sus medicamentos para la diabetes.
- Ciertos efectos adversos, como la somnolencia, pueden ser más frecuentes ya que los pacientes con lesión de la médula espinal pueden estar tomando otros medicamentos para el tratamiento, por ejemplo, del dolor o la espasticidad (músculos tensos o rígidos), con efectos adversos similares a los de Pregabalina de modo que la intensidad de estos efectos puede incrementarse cuando se toman conjuntamente.
- Se han comunicado casos de insuficiencia cardiaca en algunos pacientes tratados con este medicamento. La mayoría de ellos eran pacientes de edad avanzada con enfermedades cardiovasculares. Antes de utilizar este medicamento, debe indicar a su médico si tiene antecedentes de enfermedad cardiaca.
- Se han comunicado casos de insuficiencia renal en algunos pacientes tratados con este medicamento. Si durante el tratamiento con este medicamento nota una disminución de su capacidad para orinar, debe informar a su médico ya que la interrupción del tratamiento puede mejorar esta situación.
- Algunos pacientes en tratamiento con antiepilépticos tales como Pregabalina han tenido pensamientos de hacerse daño o suicidarse o han mostrado un comportamiento suicida. Si en cualquier momento usted presenta estos pensamientos o ha mostrado tal comportamiento, contacte con su médico lo antes posible.
- Cuando Pregabalina se toma junto con otros medicamentos que pueden causar estreñimiento (como algunos tipos de medicamentos para el dolor) es posible que aparezcan problemas gastrointestinales (p. ej., estreñimiento y bloqueo o parálisis intestinal). Informe a su médico si sufre estreñimiento, especialmente si usted es propenso a sufrir este problema.
- Antes de tomar este medicamento, informe a su médico si alguna vez ha abusado o ha tenido dependencia del alcohol, medicamentos de venta con receta o drogas ilegales; puede significar que tiene un mayor riesgo de volverse dependiente de Pregabalina.
- Se han comunicado casos de convulsiones durante el tratamiento con este medicamento o al poco tiempo después de interrumpir el tratamiento con este medicamento. Si usted presenta convulsiones, contacte con su médico inmediatamente.
- Se han comunicado casos de reducción de la función cerebral (encefalopatía) en algunos pacientes que estaban tomando este medicamento y que presentaban otras enfermedades. Indique a su médico si tiene antecedentes de alguna enfermedad grave, incluyendo enfermedad hepática o renal.
- Se han notificado casos de dificultad para respirar en condiciones como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) puede reducir la función pulmonar. Si padece trastornos del sistema

nervioso, trastornos respiratorios, insuficiencia renal o es mayor de 65 años, su médico puede recetarle una dosis diferente. Contacte con su médico si experimenta problemas para respirar o respiraciones superficiales.

Se han notificado erupciones cutáneas graves, como síndrome de Stevens-Johnson y **necrólisis epidérmica tóxica**, asociadas al tratamiento con Pregabalina. Deje de tomar Pregabalina y solicite atención médica inmediatamente si observa alguno de los síntomas relacionados con estas reacciones cutáneas.

Dependencia

Algunas personas pueden volverse dependientes de Pregabalina (necesidad de seguir tomando el medicamento). Pueden tener efectos de retirada cuando dejan de usar Pregabalina. Si le preocupa que pueda volverse dependiente de Pregabalina, es importante que consulte a su médico.

Si nota alguno de los siguientes signos mientras toma Pregabalina, podría ser un signo de que se ha vuelto dependiente:

- Necesita tomar el medicamento durante más tiempo del recomendado por su médico.
- Siente que necesita tomar más cantidad de la dosis recomendada.
- Está utilizando el medicamento por razones distintas a las recetadas.
- Ha realizado intentos repetidos y sin éxito para dejar o controlar el uso del medicamento.
- Cuando deja de tomar el medicamento, siente malestar y se siente mejor una vez que toma el medicamento de nuevo.

Si nota alguno de estos signos, hable con su médico para analizar el mejor plan asistencial para usted, incluido cuándo es apropiado dejar el tratamiento y cómo hacerlo de manera segura.

Niños y adolescentes

No se ha establecido la seguridad y eficacia en niños y adolescentes (menores de 18 años) por lo que Pregabalina no debe utilizarse en este grupo de edad.

Uso de Kabian con otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento.

Pregabalina y ciertos medicamentos pueden influenciarse entre sí (interacciones). Cuando se utiliza Pregabalina junto con determinados medicamentos que tienen efecto sedante (incluidos los opioides), pueden potenciarse esos efectos, puede dar lugar a insuficiencia respiratoria, coma y muerte. El grado de mareos, somnolencia y disminución en la concentración puede aumentar si Pregabalina se toma junto con otros medicamentos que contengan:

- Oxicodona - (utilizado como analgésico)
- Lorazepam - (utilizado para tratar la ansiedad)

Alcohol

Este medicamento se puede tomar con anticonceptivos orales.

Toma de Kabian con los alimentos, bebidas y alcohol

Este medicamento se puede tomar con y sin alimentos.

Se aconseja no tomar alcohol durante el tratamiento con este medicamento.

Embarazo y lactancia

No debe tomar este medicamento durante el embarazo o el periodo de lactancia, a menos que su médico se lo haya indicado. El uso de Pregabalina durante los primeros 3 meses de embarazo puede causar anomalías congénitas en el feto que requieren tratamiento médico.

Se debe utilizar un método anticonceptivo eficaz en mujeres en edad fértil. Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

Conducción y uso de máquinas

Este medicamento puede producir mareos, somnolencia y disminución de la concentración. No debe conducir, manejar maquinaria pesada ni practicar otras actividades potencialmente peligrosas hasta que sepa si este medicamento afecta su capacidad para realizar estas actividades.

3. ¿COMO SE TOMA KABIAN?

Tome KABIAN exactamente como se lo indicó su médico, a las horas del día que correspondan, respetando las dosis y duración. Para el caso de los comprimidos de KABIAN 75/100/150 MULTIDOSIS pueden ser fraccionados en fragmentos. KABIAN 75 MULTIDOSIS puede dividirse en 3 fragmentos de 25 mg cada uno, KABIAN 100 MULTIDOSIS puede dividirse en 4 fragmentos de 25 mg cada uno y KABIAN 150 MULTIDOSIS puede ser fraccionado en 3 fragmentos de 50 mg cada uno.

De acuerdo a la función renal y la patología a tratar, se puede iniciar con una dosis de 25, 50, 75 ó 100 mg y titular la dosis de acuerdo a indicación médica hasta lograr el efecto deseado.

Los comprimidos de KABIAN pueden tomarse con las comidas o alejado de ellas.

Si olvidó tomar Kabian

Es importante que tome su medicación regularmente a la misma hora cada día. Si olvida tomar una dosis, tómela tan pronto como se acuerde a menos que sea el momento de la siguiente dosis. En ese caso, continúe con la siguiente dosis de forma normal. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Interrupción del tratamiento con Pregabalina

No interrumpir el tratamiento por su cuenta, ante cualquier duda consulte a su médico. La interrupción del tratamiento debe hacerse en forma gradual durante un lapso mínimo de una semana.

Si toma más KABIAN de la que debiera

Si usted toma más cantidad de KABIAN que la indicada por su médico, póngase en contacto con él o con los Centros de Toxicología.

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIÉRREZ:(011) 4962-6666/9247

HOSPITAL ALEJANDRO POSADA: (011) 4654-6648/7777

4. PRECAUCIONES A TOMAR DURANTE EL TIEMPO QUE SE UTILIZA EL MEDICAMENTO

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

Aquellos pacientes diabéticos que ganen peso durante el tratamiento con Pregabalina pueden precisar un ajuste de la medicación hipoglucemiante.

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

La Pregabalina puede potenciar el efecto depresor sobre el sistema nervioso del etanol y otros fármacos como el Lorazepam.

5. POSIBLE EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Muy frecuentes

- Mareo, somnolencia, dolor de cabeza.

Frecuentes

- Aumento del apetito.
- Sensación de euforia, confusión, desorientación, disminución del apetito sexual, irritabilidad.
- Alteración de la atención, torpeza de movimiento, deterioro de la memoria, pérdida de memoria, temblores, dificultad al hablar, sensación de hormigueo, entumecimiento, sedación, letargo, insomnio, fatiga, sensación anormal.
- Visión borrosa, visión doble.
- Vértigo, problemas de equilibrio, caídas.
- Boca seca, estreñimiento, vómitos, flatulencia, diarrea, náuseas, abdomen hinchado.
- Dificultad en la erección.
- Hinchazón del cuerpo incluyendo las extremidades.
- Sensación de embriaguez, alteraciones del modo de andar.
- Aumento de peso.
- Calambre muscular, dolor en las articulaciones, dolor de espalda, dolor en las extremidades.
- Dolor de garganta.

Si usted experimenta hinchazón en la cara o en la lengua, o si su piel enrojece y presenta ampollas o descamación, debería solicitar inmediatamente asistencia médica.

Ciertos efectos adversos, como la somnolencia, pueden ser más frecuentes ya que los pacientes con lesión de la médula espinal pueden estar tomando otros medicamentos para tratar, por ejemplo, el dolor o la espasticidad (músculos tensos o rígidos), con efectos adversos similares a los de Pregabalina de modo que la intensidad de estos efectos puede incrementarse cuando se toman conjuntamente. Se ha notificado la siguiente reacción adversa en la experiencia postcomercialización: dificultad para respirar, respiración superficial.

Comunicación de efectos adversos

Ante cualquier inconveniente con el producto, el paciente puede 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 al teléfono 0800-333-1234

6. CONSERVACIÓN

Mantener fuera del alcance de los niños.

Conservar a temperatura ambiente inferior a 30°C.

No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento que aparece en el envase. La fecha de vencimiento es el último día del mes que se indica.

7. PRESENTACIÓN

KABIAN 75 MULTIDOSIS: Envase con 10, 15, 20, 30 y 60 comprimidos birranurados.

KABIAN 100 MULTIDOSIS: Envase con 10, 15, 20, 30 y 60 comprimidos trirranurados.

KABIAN 150 MULTIDOSIS: Envase con 10, 15, 20, 30 y 60 comprimidos birranurados.

KABIAN 75: Envase con 10, 15, 20, 30 y 60 cápsulas.

KABIAN 150: Envase con 10, 15, 20, 30 y 60 cápsulas.

KABIAN 300: Envase con 10, 15, 20, 30 y 60 cápsulas.

8. INFORMACIÓN ADICIONAL

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD, CERTIFICADO N° 54.813

ELABORADO EN LABORATORIOS TEMIS LOSTALÓ, Zepita 3178 (C1285ABF) Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

DIRECTOR TÉCNICO: Dr. Pablo Stahl, Farmacéutico.

FECHA DE LA ÚLTIMA REVISIÓN:



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2023-91180314 inf pac

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 7 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.03.06 16:16:11 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.03.06 16:16:12 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO
KABIAN 75 / 100 Y 150 MULTIDOSIS
KABIAN 75 / 150 / 300
PREGABALINA
Comprimidos birranurados y trirranurados
Cápsulas

INDUSTRIA ARGENTINA

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

KABIAN 75 / 100 / 150 MULTIDOSIS

COMPOSICIÓN CUALICUANTITATIVA

Cada comprimido birranurado contiene:

	<u>75 mg</u>	<u>150 mg</u>
Pregabalina	75,00 mg	150,00 mg
Almidón pregelatinizado	21,00 mg	42,00 mg
Celulosa microcristalina	198,00 mg	397,00 mg
Dióxido de silicio coloidal	1,50 mg	3,00 mg
Estearato de magnesio	3,60 mg	7,20 mg
Óxido de hierro amarillo	0,30 mg	0,60 mg

Cada comprimido trirranurado contiene:

	<u>100 mg</u>
Pregabalina	100,00 mg
Almidón pregelatinizado	28,00 mg
Celulosa microcristalina	264,80 mg
Dióxido de silicio coloidal	2,00 mg
Estearato de magnesio	4,80 mg
Óxido de hierro amarillo	0,40 mg

KABIAN 75 / 150 /300

COMPOSICIÓN CUALICUANTITATIVA

Cada cápsula contiene:

	<u>75 mg</u>	<u>150 mg</u>	<u>300 mg</u>
Pregabalina	75, 00 mg	150,00 mg	300,00 mg
Almidón Pregelatinizado.....	16,50 mg	33,00 mg	66,00 mg
Celulosa microcristalina.....	7,00 mg	14,00 mg	28,00 mg
Dióxido de Silicio coloidal....	0,50 mg	1,00 mg	2,00 mg
Estearato de magnesio.....	1,00 mg	2,00 mg	4,00 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antiepilépticos, código ATC: N03AX16

INDICACIONES

Tratamiento de las crisis epilépticas parciales, con o sin generalización secundaria, en asociación con otras drogas antiepilépticas, en adultos.

Tratamiento del dolor neuropático periférico y central en adultos.

Tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada en adultos (según criterios DSM IV).

Tratamiento de la fibromialgia.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Para el caso de los comprimidos de KABIAN 75/100/150 MULTIDOSIS pueden ser fraccionados en fragmentos. Esta división permite una titulación lenta de la dosis. KABIAN 75 MULTIDOSIS puede dividirse en 3 fragmentos de 25 mg cada uno, KABIAN 100 MULTIDOSIS puede dividirse en 4 fragmentos de 25 mg cada uno y KABIAN 150 MULTIDOSIS puede ser fraccionado en 3 fragmentos de 50 mg cada uno.

De acuerdo a la función renal y la patología a tratar, se puede iniciar con una dosis de 25, 50, 75 ó 100 mg y titular la dosis de acuerdo a indicación médica hasta lograr el efecto deseado.

Los comprimidos de KABIAN 75/100/150 MULTIDOSIS se pueden tomarse con las comidas o alejado de ellas.

KABIAN 75 / 100 / 150 MULTIDOSIS

Epilepsia: Dosis inicial: Se recomienda iniciar el tratamiento con una dosis de 150 mg/día (50 mg 3 veces/día). En función de la respuesta y la tolerabilidad individual de cada paciente, la dosis puede incrementarse a 300 mg/día y puede alcanzarse después de 1 semana adicional.

KABIAN 75 / 150 /300

Epilepsia: El tratamiento con Pregabalina se puede comenzar con 1 dosis de 75 mg, 2 veces al día, se puede aumentar la dosis a 150 mg 2 veces por día y en casos refractarios hasta 300 mg, 2 veces por día. En cualquiera de sus indicaciones, si debe suspenderse el tratamiento se aconseja hacerlo en forma gradual a lo largo de 7 a 10 días.

KABIAN 75 / 100 / 150 MULTIDOSIS

Dolor neuropático diabético: Dosis inicial: Se recomienda iniciar el tratamiento con una dosis de 150 mg/día (50 mg 3 veces/día). En función de la eficacia y la tolerabilidad, la dosis puede incrementarse a 300 mg/día después de 3 a 7 días. Con dosis de 600 mg/día no se han observado beneficios adicionales y la tolerancia es menor. La dosis máxima recomendada es de 300 mg/día.

KABIAN 75 / 150 /300

Dolor neuropático: El tratamiento con Pregabalina se puede comenzar con 1 dosis de 75 mg, 2 veces al día. Según la respuesta obtenida se podrá aumentar la dosis a 150 mg, 2 veces por día, luego de un intervalo de 3-7 días. El rango de dosis efectiva oscila entre 150 y 600 mg por día. La dosis máxima aconsejada es de 300 mg, 2 veces por día.

Neuralgia postherpética: Dosis inicial: Se recomienda iniciar el tratamiento con una dosis de 150 mg/día (50 mg 3 veces/día). En función de la eficacia y la tolerabilidad, la dosis puede incrementarse a 300 mg/día después de 3 a 7 días. La dosis recomendada es de 75 mg a 150 mg 2 veces/día ó 50 a 100 mg 3 veces/día (150 a 300 mg/día). Los pacientes que no presenten alivio suficiente del dolor luego del tratamiento con 300 mg/día y que puedan tolerar dosis mayores, pueden ser tratados con 300 mg/día y que puedan tolerar dosis mayores, pueden ser tratados con 300 mg 2 veces/día ó 200 mg 3 veces/día (600 mg/día). Teniendo en cuenta que las reacciones adversas dependen de la dosis y el mayor abandono del tratamiento por reacciones adversas, las dosis mayores de 300 mg/día deben reservarse para los pacientes con dolor en curso que toleran la dosis de 300 mg/día.

Trastorno de ansiedad generalizada: Dosis inicial: El tratamiento se puede iniciar con una dosis de 150 mg/día (75 mg 2 veces por día ó 50 mg 3 veces por día). Teniendo en cuenta la eficacia y la tolerabilidad, la dosis puede aumentarse a 300 mg/día luego de 1 semana de tratamiento. Luego de 1 semana adicional, la dosis se puede aumentar a 450 mg/día. La dosis máxima recomendada es de 600 mg/día y se puede alcanzar después de otra semana adicional. Se debe evaluar en forma periódica si es necesaria la continuación del tratamiento.

Fibromialgia: La dosis recomendada es de 300 a 450 mg/día. Dosis inicial: Se recomienda iniciar el tratamiento con una dosis de 150 mg/día y puede incrementarse hasta 300 mg/día (150 mg 2 veces/día) durante la primera semana de tratamiento en función de la eficacia y la tolerabilidad. De no obtenerse beneficio con 300 mg/día, la dosis puede aumentarse hasta 450 mg/día (225 mg 2 veces/día) durante la siguiente semana. La dosis máxima recomendada es de 450 mg/día.

Interrupción del tratamiento: La interrupción del tratamiento debe hacerse en forma gradual durante un lapso mínimo de una semana cualquiera sea la indicación.

Pacientes con alteración de la función renal: La Pregabalina se elimina principalmente, sin sufrir modificación metabólica, por excreción renal y en forma proporcional al clearance de creatinina. En pacientes con insuficiencia renal deberá ajustarse la dosis según el clearance de creatinina sérica. El CLcr en ml/min puede estimarse de la determinación de la creatinina sérica (mg/dl) usando la siguiente fórmula:

$$\text{CLcr} = \frac{[140 - \text{edad (años)}] \times \text{peso (Kg)} \times 0,85 \text{ para mujeres}}{72 \times \text{creatinina sérica (mg/dl)}}$$

Régimen de ajuste de dosis para pacientes con deterioro de la función renal:

Clearance de creatinina (ml/min)	Dosis inicial (mg)	Dosis máxima (mg)	Frecuencia (Tomas diarias)
≥60	150	600	2-3
30-60	75	300	2-3
15-30	25-50	150	1-2
<15	25	75	1

Después de diálisis, se recomienda una dosis suplementaria de 25 a 100 mg.

Insuficiencia hepática:

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

Población pediátrica:

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Pregabalina en niños menores de 12 años ni en adolescentes (de 12 a 17 años de edad). Sin embargo, no se puede hacer una recomendación posológica.

Paciente de edad avanzada:

Los pacientes de edad avanzada pueden precisar una reducción de la dosis de Pregabalina debido a la disminución de la función

renal.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Es un análogo del ácido gamma aminobutírico (GABA) pero no actúa sobre los receptores GABAA o GABAB, ni es GABA agonista.

Mecanismo de acción: La Pregabalina se une a una subunidad auxiliar (proteína $\alpha 2-\delta$) de los canales de calcio dependientes del voltaje en el sistema nervioso central.

Eficacia clínica y seguridad

Dolor neuropático

Se ha demostrado la eficacia en ensayos clínicos en neuropatía diabética, neuralgia postherpética y lesión de la médula espinal. No se ha estudiado la eficacia en otros modelos de dolor neuropático.

La Pregabalina se ha estudiado en 10 ensayos clínicos controlados con una duración de hasta 13 semanas y dos administraciones al día y con una duración de hasta 8 semanas y tres administraciones al día. En términos generales, 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.

Epilepsia

Tratamiento complementario

La Pregabalina se ha estudiado en 3 ensayos clínicos controlados con una duración de 12 semanas tanto con la administración dos veces al día como con tres veces al día. En términos generales, los perfiles de seguridad y eficacia para los regímenes posológicos de dos y tres veces al día fueron similares.

Se observó una reducción en la frecuencia de las crisis a la

primera semana de tratamiento.

Población pediátrica

No se ha establecido la eficacia ni la seguridad de Pregabalina como tratamiento complementario para la epilepsia en pacientes pediátricos de menos de 12 años y adolescentes. Los acontecimientos adversos observados en un estudio de farmacocinética y tolerabilidad en el que participaron pacientes de entre 3 meses y 16 años de edad ($n = 65$) con crisis de inicio parcial fueron similares a los observados en los adultos. Los resultados de un estudio de 12 semanas, controlado con placebo, de 295 pacientes pediátricos de 4 a 16 años de edad y otro estudio de 14 días, controlado con placebo, de 175 pacientes pediátricos de 1 mes hasta 4 años de edad, realizado para evaluar la eficacia y seguridad de la Pregabalina como tratamiento complementario para el tratamiento de crisis de inicio parcial y dos estudios de seguridad, abierto, de 1 año de duración en 54 y 431 pacientes pediátricos, respectivamente, de entre 3 meses y 16 años de edad con epilepsia indica que los acontecimientos adversos de pirexia e infecciones respiratorias altas se observaron con mayor frecuencia que en los estudios en adultos de pacientes con epilepsia.

En el estudio controlado con placebo de 12 semanas, los pacientes pediátricos (de 4 a 16 años de edad) recibieron Pregabalina 2,5 mg/kg/día (máximo, 150 mg/día), Pregabalina 10 mg/kg/día (máximo, 600 mg/día) o placebo. El porcentaje de sujetos con al menos un 50% de reducción en las crisis de inicio parcial desde la visita basal fue del 40,6% de los pacientes tratados con Pregabalina 10 mg/kg/día ($p=0,0068$ en comparación con placebo), el 29,1% de los pacientes tratados con Pregabalina 2,5 mg/kg/día ($p=0,2600$ en comparación con placebo) y el 22,6% de aquellos que recibieron placebo.

En el estudio de 14 días controlado con placebo, los pacientes pediátricos (de 1 mes hasta menos de 4 años de edad) recibieron 7 mg/kg/día de Pregabalina, 14 mg/kg/día de Pregabalina o placebo. La mediana de la frecuencia de las crisis en 24 horas al inicio y en la visita final fue de 4,7 y de 3,8 para 7 mg/kg/día de Pregabalina, 5,4 y 1,4 para 14 mg/kg/día de Pregabalina y 2,9 y 2,3 para placebo. Pregabalina 14 mg/kg/día redujo significativamente la frecuencia de inicio de las crisis parciales transformadas logarítmicamente en comparación con placebo ($p = 0,0223$); Pregabalina 7 mg/kg/día no mostró mejoría en comparación con placebo.

En un estudio controlado con placebo de 12 semanas en sujetos con convulsiones tónico-clónicas generalizadas primarias (PGTC), 219 sujetos (de 5 a 65 años de edad, de los cuales 66 tenían entre 5 y 16 años de edad) recibieron Pregabalina 5 mg/kg/día (máximo 300 mg/día), Pregabalina 10 mg/kg/día de (máximo 600 mg/día) o placebo como tratamiento complementario. El porcentaje de sujetos con al menos una reducción del 50% en la tasa de

convulsiones PGTC fue del 41,3%, 38,9% y 41,7% para Pregabalina 5 mg/kg/día, Pregabalina 10 mg/kg/día y placebo, respectivamente.

Monoterapia (pacientes recientemente diagnosticados)

Pregabalina se ha estudiado en 1 ensayo clínico controlado de 56 semanas de duración administrada dos veces al día. Pregabalina no demostró inferioridad frente a lamotrigina en base a la variable de estar libre de crisis durante 6 meses. Pregabalina y lamotrigina tuvieron perfiles de seguridad similares y buena tolerabilidad.

Trastorno de ansiedad generalizada

La Pregabalina se ha estudiado en 6 ensayos controlados de 4-6 semanas de duración, un estudio en pacientes de edad avanzada 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 ensayos 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.

En ensayos clínicos controlados, una mayor proporción de pacientes tratados con Pregabalina, en comparación con aquellos tratados con placebo, notificó visión borrosa que en la mayoría de los casos se resolvió al continuar con el tratamiento. Se realizaron pruebas oftalmológicas (incluyendo pruebas de agudeza visual, pruebas de campo visual y examen fundoscópico en pupila dilatada) a más de 3.600 pacientes como parte de los ensayos clínicos controlados. La agudeza visual se redujo en un 6,5% en los pacientes tratados con Pregabalina frente al 4,8 % en los pacientes tratados con placebo. Se detectaron alteraciones del campo visual en el 12,4 % de los pacientes tratados con Pregabalina frente al 11,7% de los pacientes tratados con placebo. Se observaron cambios fundoscópicos en el 1,7% de los pacientes tratados con Pregabalina frente al 2,1% de los pacientes tratados con placebo.

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 tras la administración tanto de dosis única como de dosis múltiples. La biodisponibilidad oral de Pregabalina se estima

que es $\geq 90\%$ y es independiente de la dosis. Tras la administración repetida, el estado estacionario se alcanza en las 24 a 48 horas posteriores. La velocidad de absorción de Pregabalina disminuye cuando se administra con alimentos, produciéndose un descenso en la Cmax de aproximadamente un 25-30% y un retraso en el tmax 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 visto que la Pregabalina atraviesa la barrera hematoencefálica en ratones, ratas y monos. Se ha visto que la Pregabalina atraviesa la placenta en ratas y está presente en la leche de ratas lactantes. En humanos, el volumen de distribución aparente de la Pregabalina tras la administración oral es de aproximadamente 0,56 l/kg. La Pregabalina no se une a las proteínas plasmáticas.

Biotransformación

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

Eliminación

La Pregabalina se elimina del sistema circulatorio principalmente mediante excreción renal como fármaco inalterado. La semivida media de eliminación de Pregabalina es de 6,3 horas. El aclaramiento plasmático y el aclaramiento renal de Pregabalina son directamente proporcionales al aclaramiento 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 una monitorización rutinaria de las concentraciones plasmáticas de Pregabalina.

Sexo

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

Alteración renal

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

Alteración 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.

Población pediátrica

En un estudio de farmacocinética y tolerabilidad se evaluó la farmacocinética de Pregabalina en pacientes pediátricos con epilepsia (grupos de edad: de 1 a 23 meses, de 2 a 6 años, de 7 a 11 años y de 12 a 16 años) con concentraciones de dosis de 2,5, 5, 10 y 15 mg/kg/día.

En general, el tiempo transcurrido hasta alcanzar la concentración plasmática máxima tras la administración oral de Pregabalina a pacientes pediátricos en ayunas fue similar en todo el grupo de edad y se produjo entre 0,5 horas y 2 horas después de la dosis.

Los parámetros de C_{max} y AUC de Pregabalina aumentaron de forma lineal con el aumento de la dosis en cada grupo de edad. El AUC fue un 30% menor en los pacientes pediátricos con un peso inferior a 30 kg debido a un mayor aclaramiento ajustado al peso corporal del 43% en estos pacientes en comparación con los pacientes con un peso ≥ 30 kg.

La semivida terminal promedio de Pregabalina fue, aproximadamente, de entre 3 y 4 horas en los pacientes pediátricos de hasta 6 años de edad, y de entre 4 y 6 horas en los de 7 años o más. El análisis de farmacocinética poblacional mostró que el aclaramiento de creatinina era una covariable significativa del aclaramiento de Pregabalina oral, el peso corporal era una covariable significativa del volumen de distribución aparente de Pregabalina oral, y que dichas relaciones eran similares en los pacientes pediátricos y adultos.

No se ha estudiado la farmacocinética de Pregabalina en pacientes de menos de 3 meses de edad.

Pacientes de edad avanzada

El aclaramiento de Pregabalina tiende a disminuir al aumentar la edad. Este descenso en el aclaramiento de Pregabalina oral está en relación con el descenso del aclaramiento 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.

Madres lactantes

Se evaluó la farmacocinética de 150 mg de Pregabalina administrados cada 12 horas (dosis diaria de 300 mg), en 10 mujeres lactantes, tras al menos 12 semanas después del parto. La lactancia tuvo un efecto nulo o pequeño sobre la farmacocinética de Pregabalina. Pregabalina se excretó por la leche materna a concentraciones promedio, en estado de equilibrio, de aproximadamente el 76% de las presentes en el plasma materno. La dosis estimada para el lactante procedente de la leche materna (suponiendo un consumo medio de leche de 150 ml/kg/día) de las mujeres que reciben 300 mg/día o la dosis máxima de 600 mg/día sería de 0,31 o 0,62 mg/kg/día, respectivamente. Estas dosis estimadas son aproximadamente el 7% de la dosis materna diaria total, en mg/kg.

Datos preclínicos sobre seguridad

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. Sólo 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.

Únicamente se observaron efectos adversos sobre la fertilidad en ratas macho y hembra a exposiciones por encima de la dosis terapéutica. Las reacciones adversas sobre los órganos reproductores masculinos y sobre el esperma fueron de carácter reversible y únicamente se produjeron a exposiciones suficientemente por encima de la dosis terapéutica, o cuando estaban asociados con procesos degenerativos espontáneos de los órganos reproductores masculinos en ratas macho. Por tanto, los

efectos fueron considerados de pequeña o nula relevancia clínica.

La Pregabalina no es genotóxica de acuerdo a los resultados del conjunto de análisis in vitro e in vivo.

Se llevaron a cabo estudios de carcinogenicidad a dos años con Pregabalina en ratas y ratones. No se observaron tumores en ratas a exposiciones de hasta 24 veces la exposición media en humanos a la dosis clínica máxima recomendada de 600 mg/día. En ratones, a exposiciones similares a la exposición media en humanos, no se detectó aumento en la incidencia de tumores, pero a exposiciones más altas se observó un incremento en la incidencia de hemangiosarcoma. El mecanismo no genotóxico de la formación de tumores inducidos por Pregabalina en ratones implica cambios en las plaquetas y una proliferación asociada de células endoteliales. Estos cambios en las plaquetas no estuvieron presentes ni en ratas ni en humanos de acuerdo a los datos clínicos obtenidos a corto y limitado largo plazo. No hay evidencias que sugieran un riesgo relacionado en el hombre.

En ratas jóvenes los tipos de toxicidad no difieren cualitativamente de los observados en las ratas adultas. Sin embargo, las ratas jóvenes son más sensibles. A las exposiciones terapéuticas, hubo evidencias de signos clínicos en el SNC de hiperactividad y bruxismo y algunos cambios en el crecimiento (inhibición pasajera de la ganancia de peso). Se observaron efectos sobre el ciclo estral a 5 veces la exposición terapéutica humana. Se observó una respuesta reducida al sobresalto acústico en ratas jóvenes 1-2 semanas después de una exposición > 2 veces a la terapéutica humana. Este efecto no se volvió a observar nueve semanas después de la exposición.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al fármaco. Embarazo y lactancia. Niños menores de 12 años.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Pacientes diabéticos

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

Reacciones de hipersensibilidad

Durante el periodo postcomercialización se han notificado casos de reacciones de hipersensibilidad, incluyendo casos de angioedema. Si aparecen síntomas de angioedema, como son tumefacción facial, perioral o de las vías respiratorias superiores, se debe suspender inmediatamente el tratamiento con Pregabalina.

Reacciones adversas cutáneas graves (RACG)

Se han notificado 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 vigilarlos estrechamente 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 (cuando proceda).

Mareos, somnolencia, pérdida de conocimiento, confusión y deterioro mental

El tratamiento con Pregabalina se ha asociado a mareos y somnolencia, lo cual podría incrementar los casos de lesiones accidentales (caídas) en la población de edad avanzada. Asimismo, se han notificado, durante el periodo postcomercialización, casos de pérdida de conocimiento, confusión y deterioro mental. Por tanto, se debe aconsejar a los pacientes que tengan precaución hasta que se familiaricen con los potenciales efectos del medicamento.

Efectos relacionados con la visión

En ensayos clínicos controlados, una mayor proporción de pacientes tratados con Pregabalina, en comparación con aquellos tratados con placebo, notificó visión borrosa que en la mayoría de los casos se resolvió al continuar con el tratamiento. En los ensayos clínicos en los que se llevaron a cabo pruebas oftalmológicas, la incidencia de disminución de la agudeza visual y alteración del campo visual fue mayor en pacientes tratados con Pregabalina que en aquellos tratados con placebo; la incidencia de cambios fundoscópicos fue mayor en pacientes tratados con placebo.

Durante el periodo postcomercialización también se han notificado reacciones adversas visuales incluyendo pérdida de visión, visión borrosa u otros cambios de agudeza visual, muchos de los cuales fueron transitorios. La suspensión del tratamiento con Pregabalina puede resolver o mejorar estos síntomas visuales.

Insuficiencia renal

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

Retirada de la medicación antiepiléptica concomitante

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

Síntomas de retirada

Se han observado síntomas de retirada tras la interrupción del tratamiento con Pregabalina, tanto a corto como a largo plazo. Se han notificado los siguientes síntomas: insomnio, dolor de cabeza, náuseas, ansiedad, diarrea, síndrome gripal, nerviosismo,

depresión, dolor, convulsiones, hiperhidrosis y mareos. La aparición de síntomas de retirada tras la interrupción del tratamiento con Pregabalina puede indicar drogodependencia. Se debe informar al paciente sobre esto al inicio del tratamiento. Si se tiene que interrumpir el tratamiento con Pregabalina, se recomienda hacerlo de forma gradual durante un periodo mínimo de 1 semana independientemente de la indicación.

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.

Con respecto a la interrupción del tratamiento de Pregabalina a largo plazo, los datos sugieren que la incidencia y gravedad de los síntomas de retirada pueden estar relacionadas con la dosis.

Insuficiencia cardíaca congestiva

Durante la experiencia postcomercialización se han notificado casos de insuficiencia cardíaca congestiva en algunos pacientes en tratamiento con Pregabalina. Estas reacciones se observan sobre todo en pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años) con función cardiovascular comprometida y tratados con Pregabalina en la indicación de tratamiento del dolor neuropático. Pregabalina debe utilizarse con precaución en este tipo de pacientes. Estas reacciones pueden revertir tras la suspensión del tratamiento.

Tratamiento del dolor neuropático central debido a lesión de la médula espinal

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

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.

Pensamientos y comportamientos suicidas

Se han notificado casos de pensamientos y comportamientos suicidas en pacientes tratados con medicamentos antiepilépticos en distintas indicaciones. Un metanálisis de ensayos clínicos controlados con placebo, aleatorizados, con fármacos antiepilépticos, ha mostrado también un pequeño aumento del riesgo de pensamientos y comportamientos suicidas. Se desconoce

el mecanismo por el que se produce este riesgo. Durante el periodo poscomercialización se han observado casos de pensamientos y comportamientos suicidas en pacientes tratados con Pregabalina. Un estudio epidemiológico que utilizó un diseño de estudio autocontrolado (que comparó periodos de tratamiento con periodos de no tratamiento en una persona) mostró indicios de un incremento en el riesgo de aparición de comportamientos suicidas y muerte por suicidio en pacientes tratados con Pregabalina.

Se debe aconsejar a los pacientes (y sus cuidadores) que consulten a su médico si aparecen signos de pensamientos o comportamientos suicidas. Los pacientes deben ser monitorizados para detectar signos de pensamientos y comportamientos suicidas, y debe considerarse el tratamiento adecuado. Se debe considerar la interrupción del tratamiento con Pregabalina en caso de pensamientos y comportamientos suicidas.

Disminución de la funcionalidad del tracto gastrointestinal inferior

Durante el periodo postcomercialización se han notificado casos relacionados con la disminución de la funcionalidad del tracto gastrointestinal inferior (p. ej., obstrucción intestinal, íleo 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).

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 (ajuste [aOR], 1,68 [IC del 95% entre 1,19 y 2,36]). Este incremento del riesgo se observó con dosis bajas de Pregabalina (≤ 300 mg, aOR 1,52 [95% CI, 1,04 - 2,22]) y generó una tendencia a un riesgo mayor con dosis altas de Pregabalina (> 300 mg, aOR 2,51 [95% CI 1,24 - 5,06]).

Uso incorrecto, potencial de abuso o dependencia

Pregabalina puede causar drogodependencia, que puede aparecer a dosis terapéuticas. Se han notificado casos de uso incorrecto y abuso. Los pacientes con antecedentes de abuso de sustancias pueden tener un mayor riesgo de uso incorrecto, abuso y dependencia de Pregabalina, y Pregabalina se debe utilizar con precaución en dichos pacientes. Antes de prescribir Pregabalina, se debe evaluar detenidamente el riesgo de uso incorrecto, abuso o dependencia del paciente. Los pacientes tratados con

Pregabalina han de ser monitorizados para detectar síntomas de uso incorrecto, abuso o dependencia con Pregabalina como, por ejemplo, (desarrollo de tolerancia, aumento de la dosis, búsqueda compulsiva del fármaco).

Encefalopatía

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

Mujeres en edad fértil/Anticoncepción

El uso de Pregabalina en el primer trimestre del embarazo puede causar anomalías congénitas graves en el feto. No debe utilizarse Pregabalina durante el embarazo a no ser que el beneficio para la madre supere claramente el riesgo potencial para el feto. Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento.

Interacciones medicamentosas

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.

Estudios in vivo y análisis farmacocinético de la población

En consecuencia, en los estudios in vivo, no se observaron interacciones farmacocinéticas relevantes desde el punto de vista clínico entre Pregabalina y fenitoína, carbamazepina, ácido valproico, lamotrigina, gabapentina, lorazepam, oxicodona o etanol. El análisis farmacocinético de la población indicó que los antidiabéticos orales, diuréticos, insulina, fenobarbital, tiagabina y topiramato, no presentaban un efecto clínicamente importante sobre el aclaramiento de Pregabalina.

Anticonceptivos orales, noretisterona y/o etinilestradiol

La administración de Pregabalina junto con anticonceptivos orales como noretisterona y/o etinilestradiol, no influye en la farmacocinética en el estado de equilibrio de ninguna de estas sustancias.

Medicamentos que influyen en el sistema nervioso central

La Pregabalina puede potenciar los efectos del etanol y del lorazepam. Durante la experiencia postcomercialización se han notificado casos de insuficiencia respiratoria, coma y muerte en pacientes en tratamiento con Pregabalina y opioides y/u otros medicamentos depresores del sistema nervioso central (SNC). Pregabalina parece tener un efecto aditivo en la alteración de la función cognitiva y motora causada por oxicodona.

Interacciones y pacientes de edad avanzada

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

Fertilidad, Embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil/Anticoncepción

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento.

Embarazo

Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva. Se ha demostrado que la Pregabalina atraviesa la placenta en ratas. Puede que la Pregabalina atraviese la placenta humana.

Malformaciones congénitas graves

Los datos de un estudio observacional nórdico de más de 2700 mujeres embarazadas expuestas a Pregabalina en el primer trimestre de embarazo mostraron una mayor prevalencia de malformaciones congénitas graves (MCG) entre la población pediátrica (viva o nacida muerta) expuesta a Pregabalina en comparación con la población no expuesta (5,9 % frente a 4,1 %). El riesgo de MCG entre la población pediátrica expuesta a Pregabalina en el primer trimestre de embarazo fue ligeramente mayor en comparación con la población no expuesta (cociente de prevalencia ajustada e intervalo de confianza del 95 %: 1,14 [0,96-1,35]), y en comparación con la población expuesta a lamotrigina (1,29 [1,01-1,65]) o duloxetina (1,39 [1,07-1,82]). Los análisis de malformaciones específicas mostraron un mayor riesgo de malformaciones del sistema nervioso, el ojo, las hendiduras bucofaciales, malformaciones urinarias y malformaciones genitales, pero las cifras eran pequeñas y los cálculos imprecisos. 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).

Lactancia

Pregabalina se excreta en la leche materna. No se conoce el efecto de Pregabalina en recién nacidos/lactantes. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad

No hay datos clínicos sobre el efecto de Pregabalina sobre la fertilidad de la mujer. En un ensayo clínico realizado para evaluar el efecto de Pregabalina sobre la motilidad de los espermatozoides se expuso a varones sanos a dosis de Pregabalina de 600 mg/día. Después de 3 meses de tratamiento, no se observaron efectos sobre la motilidad de los espermatozoides. Un estudio de fertilidad realizado en ratas hembra ha mostrado efectos adversos sobre la reproducción. Estudios de fertilidad en ratas macho han mostrado efectos adversos sobre la reproducción y sobre el desarrollo. La relevancia clínica de estos hallazgos se desconoce.

Uso pediátrico

La seguridad y eficacia en pacientes menores de 12 años no ha

sido establecida aún.

Uso geriátrico

Dado que los pacientes añosos suelen presentar una disminución de la función renal, debe tenerse precaución en la elección de la dosis y puede resultar útil monitorear la función renal.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

REACCIONES ADVERSAS

El programa clínico de Pregabalina incluyó a más de 8.900 pacientes expuestos a Pregabalina, de los que más de 5.600 participaron en ensayos doble ciego controlados con placebo. Las reacciones adversas comunicadas con más frecuencia fueron mareos y somnolencia. Generalmente, las reacciones adversas fueron de intensidad de leve a moderada. En todos los estudios controlados, la tasa de abandono a causa de reacciones adversas fue del 12% para pacientes que estaban recibiendo Pregabalina y del 5% para pacientes que recibieron placebo. Las reacciones adversas que con más frecuencia dieron lugar a una interrupción del tratamiento en los grupos tratados con Pregabalina fueron mareos y somnolencia.

En la tabla 2 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 ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ 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.

Las reacciones adversas enumeradas también pueden estar relacionadas con la enfermedad subyacente y/o con la medicación que se administra al mismo tiempo.

En el tratamiento del dolor neuropático central debido a lesión de la médula espinal se incrementó la incidencia de reacciones adversas en general, reacciones adversas a nivel del SNC y especialmente somnolencia.

Las reacciones adversas adicionales notificadas durante la experiencia postcomercialización se incluyen en la siguiente tabla en cursiva.

Tabla: Reacciones adversas de Pregabalina

Sistema de clasificación de órganos	Reacciones adversas del medicamento
Infecciones e infestaciones	
Frecuentes	Nasofaringitis
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Poco frecuentes	Neutropenia
Trastornos del sistema inmunológico	
Poco frecuentes	Hipersensibilidad
Raras	Angioedema, acción alérgica
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Frecuentes	Aumento del apetito
Poco frecuentes	Anorexia, hipoglucemia
Trastornos psiquiátricos	
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, agresión, cambios de expresión, sueños anormales, libido aumentada, anorgasmia, apatía.
Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuentes	Mareos, somnolencia, cefalea.
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, mioclono, pérdida de conciencia, hiperactividad psicomotora, discinesia, mareo postular, temblor de intención, nistagmo, trastorno cognitivo, deterioro mental, trastorno del habla, hiporreflexia, hiperestesia, sensación de ardor, ageusia, malestar general.
Raras	Convulsiones, parosmia, hipocinesia, disgrafia, parkinsonismo.
Trastornos oculares	
Frecuentes	Visión borrosa, diplopía.

Poco frecuentes	Pérdida de la visión periférica, alternación de la visión hinchazón ocular, defecto del campo visual, agudeza visual disminuida, dolor ocular, astenopia, fotopsia, ojo seco, aumento del lagrimeo, irritación ocular.
Raras	Pérdida de la visión, queratitis, oscilapsia, alteración visual de la percepción de la profundidad, midriasis, estrabismo, brillo visual.
Trastornos del oído y del laberinto	
Frecuentes	Vértigo
Poco frecuentes	Hiperacusia
Trastornos cardíacos	
Poco frecuentes	Taquicardia, bloqueo auriculoventricular de primer grado, bradicardia sinusal, insuficiencia cardiaca congestiva.
Raras	Prolongación del intervalo QT, taquicardia sinusal, arritmia sinusal.
Trastornos vasculares	
Poco frecuentes	Hipotensión, hipertensión, sofocos, rubefacción, frialdad periférica.
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Poco frecuentes	Disnea, epistaxis, tos, congestión nasal, rinitis, ronquidos, sequedad nasal.
Raras	Edema pulmonar, sensación de opresión en la garganta.
Frecuencia no conocida	Depresión respiratoria. Especial cuidado en condiciones como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) que reduce la función pulmonar.
Trastornos gastrointestinales	
Frecuentes	Vómitos, náuseas, estreñimiento, diarrea, flatulencia, distensión abdominal, boca seca.
Poco frecuentes	Enfermedad por reflujo gastroesofágico, hipersecreción salival, hipoestesia oral.
Raras	Ascitis, pancreatitis, lengua hinchada, disfagia.
Trastornos hepatobiliares	
Poco frecuentes	Enzimas hepáticas elevadas*
Raras	Ictericia
Muy frecuentes	Insuficiencia hepática, hepatitis.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	

Poco frecuentes	Erupción papular, urticaria, hiperhidrosis, prurito.
Raras	Necrosis epidérmica tóxica (NET), síndrome de Stevens Johnson, sudor frío.
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
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.
Raras	Rabdomiólisis
Trastornos renales y urinarios	
Poco frecuentes	Incontinencia urinaria, disuria.
Raras	Insuficiencia renal, oliguria, retención urinaria.
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	
Frecuentes	Disfunción eréctil.
Poco frecuentes	Disfunción sexual, eyaculación retardada, dismenorrea, dolor de mama.
Raras	Amenorrea, secreción mamaria, aumento de tamaño de la mama, ginecomastia.
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Frecuentes	Edema periférico, edema, marcha anormal, caídas, sensación de embriaguez, sensación anormal, fatiga.
Poco frecuentes	Edema generalizado, edema facial, opresión en el pecho, dolor, pirexia, sed, escalofríos, astenia.
Exploraciones complementarias	
Frecuentes	Aumento de peso.
Poco frecuentes	Creatinfosfoquinasa elevada en sangre, glucosa elevada en sangre, recuerdo disminuido de plaquetas, creatinina elevada en sangre, potasio disminuido en sangre, peso disminuido.
Raras	Recuento disminuido de leucocitos.

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

Se han observado síntomas de retirada tras la interrupción del tratamiento con Pregabalina tanto a corto como a largo plazo. Se han notificado los siguientes síntomas: insomnio, dolor de cabeza, náuseas, ansiedad, diarrea, síndrome gripal, convulsiones, nerviosismo, depresión, dolor, hiperhidrosis y mareos. Estos síntomas pueden ser indicativos de drogodependencia. Se debe informar al paciente sobre esto al

inicio del tratamiento.

Con respecto a la interrupción del tratamiento de Pregabalina a largo plazo, los datos sugieren que la incidencia y gravedad de los síntomas de retirada pueden estar relacionadas con la dosis.

Población pediátrica

El perfil de seguridad de Pregabalina observado en cinco estudios pediátricos en pacientes con convulsiones parciales con o sin generalización secundaria (estudio de seguridad y eficacia de 12 semanas en pacientes de 4 a 16 años de edad, n = 295; estudio de eficacia y seguridad de 14 días en pacientes de 1 mes hasta menos de 4 años de edad, n = 175; estudio de farmacocinética y tolerabilidad, n = 65 y dos estudios de seguimiento de la seguridad, sin enmascaramiento, de 1 año de duración, n = 54 y n = 431) fue similar al observado en los estudios en pacientes adultos con epilepsia. Los acontecimientos adversos más comunes observados en el estudio de 12 semanas de tratamiento con Pregabalina fueron somnolencia, pirexia, infección del tracto respiratorio superior, aumento del apetito, aumento de peso y nasofaringitis.

Los acontecimientos adversos más frecuentes observados en el estudio de 14 días con el tratamiento de Pregabalina fueron somnolencia, infección de las vías respiratorias superiores y pirexia.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante reportar sospechas de reacciones adversas al medicamento después de la autorización, ya que permite un control continuado de la relación beneficio/riesgo del medicamento.

Para consultas o para reportar sospechas de reacciones adversas, comunicarse a nuestra línea de atención telefónica gratuita 0800 321 5555 a través del sistema nacional de notificación en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a "ANMAT responde" 0800-333-1234.

SOBREDOSIFICACIÓN

En sobredosis de hasta 15 g, no se comunicaron reacciones adversas no esperadas. El tratamiento de la sobredosis de Pregabalina debe incluir medidas generales de soporte y puede incluir hemodiálisis si fuese necesario (ver Posología y Modo de Administración).

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011)4962-6666/9247

Hospital Alejandro Posadas: (011)4654-6648/4658-7777

PRESENTACIONES

KABIAN 75 MULTIDOSIS: Envases con 10, 15, 20, 30 y 60 comprimidos birranurados.

KABIAN 100 MULTIDOSIS: Envases con 10, 15, 20, 30 y 60 comprimidos trirranurados.

KABIAN 150 MULTIDOSIS: Envases con 10, 15, 20, 30 y 60 comprimidos birranurados.

KABIAN 75: Envase con 10, 15, 20, 30 y 60 cápsulas.

KABIAN 150: Envase con 10, 15, 20, 30 y 60 cápsulas.

KABIAN 300: Envase con 10, 15, 20, 30 y 60 cápsulas.

CONSERVAR A TEMPERATURA INFERIOR A 30°C

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

NO CONSUMIR DESPUÉS DE LA FECHA DE VENCIMIENTO INDICADA EN EL ENVASE

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.
CERTIFICADO N° 54.813

ELABORADO EN LABORATORIOS TEMIS LOSTALÓ S.A., Zepita 3178
(C1285ABF) Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

DIRECCIÓN TÉCNICA: Dr. Pablo Stahl, Farmacéutico.

FECHA DE LA ÚLTIMA REVISIÓN: ../../..



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2023-91180314 prospectos

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 22 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.03.06 16:17:07 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.03.06 16:17:08 -03:00