República de Colombia
Ministerio de Salud y Protección Social
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA

RESOLUCIÓN No. 2024048210 DE 23 de Octubre de 2024
Por la cual se concede un Registro Sanitario

El Director Técnico de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA delegado mediante Resolución 2012030820 del 19 de octubre de 2012, en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decreto 2106 de 2019y Ley 1437 de 2011.

ANTECEDENTES

Que mediante escrito No. 20211131973 del 07/07/2021, el Señor Guillermo Pardo Barrera, actuando en calidad de Representante Legal de la sociedad LABORATORIOS LEGRAND S.A. con domicilio en BOGOTA - D.C., solicita concesión del Registro Sanitario para el producto LEGABIN® CR 330 mg, en la modalidad de IMPORTAR Y VENDER a favor de LABORATORIOS LEGRAND S.A. con domicilio en BOGOTA - D.C, de acuerdo con lo establecido en el Artículo 94 del Decreto 2106 de 2019 que incluye:

- Evaluación farmacológica de nueva concentración.
- Inserto
- Solicitud de registro sanitario

Que mediante auto No. 2023011285 de 27/10/2023, la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos, solicitó el cumplimiento de requerimientos relacionados con: BPM, impurezas elementales, estabilidad, artes/inserto y estudios de Bioequivalencia.

Que mediante escrito No. 20231294901 de 21/11/2023, el Señor Guillermo Pardo Barrera, actuando en calidad de Representante Legal de la sociedad LABORATORIOS LEGRAND S.A. con domicilio en BOGOTA - D.C., presentó respuesta satisfactoria al auto antes mencionado.

Que mediante escrito No. 20241073515 de 26/03/2024, el Señor Guillermo Pardo Barrera, actuando en calidad de Representante Legal de la sociedad LABORATORIOS LEGRAND S.A. con domicilio en BOGOTA - D.C., presentó alcance allegando certificado de aceptación de buenas prácticas de manufactura No 006-2024 otorgado por el INVIMA.

CONSIDERACIONES DEL DESPACHO

Frente a los documentos técnicos/legales allegados por el interesado con radicado No. 20211131973 del 07/07/2021, respuesta al auto con el radicado No. 20231294901 de 21/11/2023 y alcance con radicado No. 20241073515 de 26/03/2024, este Despacho se permite hacer las siguientes consideraciones:

Que la marca LEGABIN® se encuentra registrada en la Superintendencia de Industria y Comercio a favor de la sociedad LABORATORIOS LEGRAND S.A.

Que el Decreto Ley 2106 del 22 de noviembre de 2019 "*Por el cual se dictan normas para simplificar, suprimir y reformar trámites, procesos y procedimientos innecesarios existentes en la administración pública*", contempló en su Artículo 94, la unificación de los trámites de evaluación farmacológica, farmacéutica y legal en aras de minimizar los tiempos de estudio y evaluar simultáneamente los aspectos de seguridad, eficacia, calidad y legal de los medicamentos.

Que la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora en el Acta 9 de 2024 SEM numeral 3.1.6.1, recomendó aprobar la evaluación farmacológica, el plan de gestión de riesgos – PGR, estudios de bioequivalencia y el inserto para el producto de la referencia.

Que mediante certificado de aceptación de buenas prácticas de manufactura No 006-2024 otorgado por el INVIMA para MSN LABORATORIES PRIVATED LIMITED FORMULATION DIVISION UNIT II con dirección Survey No. 1277 & 1319 to 1324, Nandigama Village & Mandal, Rangareddy District, Telangana, 509228, India, con vigencia hasta el 31 de diciembre de 2024.

Que mediante Resolución de Buenas Prácticas de Manufactura No. 2021031939 del 2021-07-30, expedida por el INVIMA, se establece la capacidad y el alcance al establecimiento LABORATORIOS LEGRAND S.A., ubicado en Avenida Calle 24 No. 95 – 12, Bodega 52, Parque Industrial Portos, Bogotá D.C., Colombia, para el acondicionamiento de producto terminado, con vigencia hasta el 2024-09-02.

RESOLUCIÓN No. 2024048210 DE 23 de Octubre de 2024
Por la cual se concede un Registro Sanitario

El Director Técnico de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA delegado mediante Resolución 2012030820 del 19 de octubre de 2012, en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decreto 2106 de 2019y Ley 1437 de 2011.

Que el interesado mediante radicado No. 20241184987 de fecha 23/07/2024 radicó en el término legal establecido dentro de la regulación vigente, la solicitud de renovación de la certificación de las Buenas Prácticas de Manufactura ante el Instituto para el establecimiento LABORATORIOS LEGRAND S.A., ubicado en Avenida Calle 24 No. 95 – 12, Bodega 52, Parque Industrial Portos, Bogotá D.C., Colombia; por lo anterior de conformidad con lo señalado en el Artículo 35 del Decreto 019 de 2012, la certificación solicitada se entenderá prorrogada, hasta tanto la administración se pronuncie de fondo frente a la radicación de renovación.

Que los estudios de estabilidad del producto terminado allegados mediante radicado No. 20211131973 del 07/07/2021 cumplen los requerimientos del Decreto 677 de 1995. Dichos estudios de estabilidad a largo plazo fueron realizados en 3 lotes con el fabricante MSN LABORATORIES PRIVATED LIMITED, y material de envase blíster PVC/PVDC/ALU, con la siguiente frecuencia de tiempos 0, 3, 6, 9, 12, 18, 24 y 36 meses, bajo condiciones de temperatura y humedad 30°C ± 2°C / 75% RH ± 5% y estudios de estabilidad acelerada a tiempo de 6 meses y bajo condiciones de temperatura y humedad 40°C ± 2°C/ 75% RH ± 5%, los cuales soportan un tiempo de vida útil propuesto de Dos (2) años bajo condiciones de almacenamiento inferior a 30°C.

Que el inserto allegado mediante radicado No. 20231294901 de 21/11/2023, fue aprobado por la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos mediante Acta 0 del 2024 SEM numeral 3.1.6.1

Que mediante Acta 09 del 2024 SEM numeral 3.1.6.1, la Sala Especializada de Medicamentos conceptuó:

> *" Asimismo, una vez revisada la documentación allegada y dado que el interesado dio respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos para los estudios de bioequivalencia in vivo mediante el Acta No. 02 de 2023 SEM Segunda parte numeral 3.1.6.1., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, recomienda aprobar los estudios de bioequivalencia in vivo en condiciones de ayunas y postprandiales del producto LEGABIN® CR 330 mg (Pregabalina) Tabletas de liberación extendida, fabricado por MSN LABORATORIES PRIVATE LIMITED con domicilio en Survey Nos. 1277 & 1319 a 1324, Nandigama Village & Mandal, Rangareddy District, Telangana, 509 216, India., frente al producto de referencia Lyrica® CR 330 mg (Pregabalina) Tabletas de liberación extendida, fabricado por Parke-Davis, Division of Pfizer Inc, con domicilio en NY, NYJ0017, Estados Unidos de América."*

Que revisados los artes de material de envase y empaque e Inserto de las presentaciones comerciales y muestras médicas allegados mediante radicado No. 20231294901 de 21/11/2023, estos cumplen con lo establecido en los Artículos 72 y 74 del Decreto 677 de 1995, Acta No 9 de 2024 SEM, numeral 3.1.6.1, de la comisión revisora, por consiguiente, es procedente su aprobación en el presente acto administrativo.

Que con base en el Decreto 677 de 1995, Decreto 2086 de 2010, la norma farmacológica No. 19.9.0.0.N10., Acta No. 09 de 2024 SEM numeral 3.1.6.1 y la documentación allegada por el interesado previo estudio técnico y legal, la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos,

RESUELVE

ARTICULO PRIMERO.- APROBAR la EVALUACIÓN FARMACOLÓGICA para el producto LEGABIN® CR 330 mg, a favor de LABORATORIOS LEGRAND S.A. con domicilio en BOGOTA - D.C., conforme al concepto emitido por la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, en el Acta 9 de 2024 SEM numeral 3.1.6.1

ARTICULO SEGUNDO. Conceder REGISTRO SANITARIO por el término de CINCO (5) años al

PRODUCTO:	LEGABIN® CR 330 mg,
REGISTRO SANITARIO No.:	**INVIMA 2024M-0021637**
TIPO DE REGISTRO:	IMPORTAR Y VENDER
TITULAR(ES):	LABORATORIOS LEGRAND S.A con domicilio en Calle 19 No. 68B-50, Bogotá D.C.

RESOLUCIÓN No. 2024048210 DE 23 de Octubre de 2024
Por la cual se concede un Registro Sanitario

El Director Técnico de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA delegado mediante Resolución 2012030820 del 19 de octubre de 2012, en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decreto 2106 de 2019y Ley 1437 de 2011.

FABRICANTE:	MSN LABORATORIES PRIVATED LIMITED. FORMULATION DIVISION UNIT II con domicilio en Survey Nos. 1277 & 1319 a 1324, Nandigama Village & Mandal, Rangareddy District, Telangana, 509 228. India.
IMPORTADOR:	LABORATORIOS LEGRAND S.A con domicilio en Calle 19 No. 68B-50, Bogotá D.C.
ACONDICIONADOR:	LABORATORIOS LEGRAND S.A con domicilio en Avenida Calle 24 Nro. 95 — 12 (Bodega 52), Parque Industrial Portos, Bogotá D.C.
VENTA:	Con formula facultativa
FORMA FARMACEUTICA:	Tableta de liberación modificada
VIA ADMINISTRACIÓN:	Oral
PRINCIPIO ACTIVOS:	Cada tableta de liberación prolongada contiene 330 mg de pregabalina.
PRESENTACIÓN COMERCIAL:	Caja plegadiza por 10 tabletas:1 blíster Alu/Alu x 10 tabletas Caja plegadiza por 30 tabletas: 3 blíster Alu/Alu x 10 tabletas c/u. Caja plegadiza por 100 tabletas: 10 blíster Alu/Alu x 10 tabletas c/u. M.Médica Caja plegadiza por 10 tabletas:1 blíster Alu/Alu x 10 tabletas c/u.
INDICACIONES:	Dolor neuropático asociado con neuropatía periférica diabética Neuralgia postherpética
CONTRAINDICACIONES Y ADVERTENCIAS:	En pacientes con hipersensibilidad conocida a la pregabalina o cualquiera de sus componentes. En pacientes con antecedentes de reacciones de hipersensibilidad o angioedema tratados con gabapentinoides incluyendo pregabalina. Precauciones y advertencias: Angioedema Se ha informado de angioedema durante el tratamiento inicial o uso crónico. Se debe usar con precaución en pacientes con antecedentes de episodios de angioedema. El uso simultáneo con otros medicamentos que se sabe que causan angioedema (p. Ej., Inhibidores de la ECA) puede aumentar el riesgo. Por lo cual se debe suspender el tratamiento inmediatamente si se produce angioedema. Los síntomas específicos incluyen hinchazón de la cara, la boca (lengua, labios y encías) y el cuello (garganta y laringe). Algunos pocos casos se informa angioedema potencialmente mortal con compromiso respiratorio que requirió tratamiento de emergencia. Suspenda las tabletas de liberación extendida de pregabalina inmediatamente en pacientes con estos síntomas. Reacciones de hipersensibilidad El mecanismo de hipersensibilidad no está relacionado con la dosis; pero si con la respuesta inmune, en este orden de ideas se puede prestar reacciones de hipersensibilidad retardada mediada por linfocitos T o anticuerpos distintos de IgE (p. Ej., Mediados por IgG, como algunas citopenias) También se presentan reacciones de hipersensibilidad retardada de tipo IV que involucran una respuesta inmune específica del medicamento mediada por células T. Comportamientos o ideas suicidas Se han descrito un aumento del riesgo de pensamientos o comportamientos suicidas en pacientes que toman medicamentos incluyendo los antiepilépticos para cualquier indicación. Por lo cual se debe monitorizar a los pacientes tratados con gabapentinoides y antiepilépticos para detectar cualquier indicación de aparición o empeoramiento de depresión, pensamientos o comportamiento suicida y / o cualquier cambio inusual en el estado de ánimo o

el comportamiento. El mecanismo no está relacionado con la dosis; pero puede estar involucrado al parecer la reducción del umbral para manifestar síntomas psiquiátricos en pacientes susceptibles a trastornos psiquiátricos o desinhibición e impulsividad inducidas por antiepilépticos, lo que influye y promueve actos suicidas.

Los análisis agrupados de 199 ensayos clínicos controlados con placebo (monoterapia y terapia adyuvante) de 11 antiepilépticos diferentes, concluyendo que la enfermedad mental es una comorbilidad importante y frecuente en la epilepsia. El comportamiento suicida y los suicidios exitosos aumentan en los pacientes con epilepsia en comparación con la población general De tal forma la advertencia de la FDA de 2008 mencionó que los antiepilépticos pueden aumentar el comportamiento suicida. Sin embargo, muchos han criticado la decisión de la FDA de incluir todos los anticonvulsivos en la advertencia y algunos han cuestionado la validez de la metodología de este metaanálisis. Se necesitan estudios controlados aleatorios que aborden específicamente si ciertos antiepilépticos individualmente para medir verdaderamente una causa efecto en el aumento de la incidencia de morbilidad psiquiátrica y conductas suicidas. En estos estos análisis clínicos, que tuvieron una duración media del tratamiento de 12 semanas, la tasa de incidencia estimada de conducta suicida o ideación entre los 27.863 pacientes tratados con antiepilépticos fue del 0,43%, en comparación con el 0,24% entre 16.029 pacientes tratados con caso de pensamiento o comportamiento suicida por cada 530 pacientes tratados. Hubo cuatro suicidios en pacientes tratados con fármacos en los ensayos y ninguno en pacientes tratados con placebo, pero el número es demasiado pequeño para permitir cualquier conclusión sobre el efecto en este medicamento en el suicidio.

Edema periférico
El tratamiento con comprimidos de liberación extendida de pregabalina puede causar edema periférico. En ensayos a corto plazo de pacientes sin enfermedad cardíaca o vascular periférica clínicamente significativa, no hubo asociación aparente entre edema periférico y complicaciones cardiovasculares como hipertensión o insuficiencia cardíaca congestiva. El edema periférico no se asoció con cambios de laboratorio que sugieran deterioro de la función renal o hepática. El posible mecanismo está relacionado con la dosis y el efecto de antagonismo de los canales de calcio de tipo L que dan como resultado la vasodilatación de las arterias de resistencia mesentérica. El aumento resultante de la presión hidrostática intracapilar conduce a un aumento de líquido en el intersticio y edema periférico.

En ensayos clínicos controlados para indicaciones de dolor, la incidencia de edema periférico en pacientes que recibieron pregabalina comprimidos de liberación extendida en la fase simple ciego fue del 5,3% de los pacientes. En ensayos clínicos controlados para indicaciones de dolor, el 0,8% de los pacientes con pregabalina comprimidos de liberación extendida se retiraron debido a edema periférico durante la fase simple ciego. Se observaron frecuencias más altas de aumento de peso y edema periférico en pacientes que tomaban cápsulas de pregabalina y un agente antidiabético tiazolidinediona en comparación con los pacientes que tomaban cualquiera de los medicamentos solos. En esta población, se notificó edema periférico en el 3% de los pacientes que estaban usando solo agentes antidiabéticos tiazolidinediona, el 8% de los pacientes que fueron tratados con pregabalina solo cápsulas y el 19% de los

pacientes que estaban tomando tanto las cápsulas de pregabalina como los agentes antidiabéticos tiazolidindiona.

Mareos y somnolencia
En los ensayos controlados de pregabalina comprimidos de liberación extendida para indicaciones de dolor, hasta un 24% de los pacientes experimentaron mareos. La somnolencia fue experimentada hasta un 15,8% de estos pacientes tratados con comprimidos de liberación extendida

Los mareos y la somnolencia generalmente comenzaron poco después del inicio del tratamiento con pregabalina y se presentan con mayor frecuencia en dosis más altas. El mecanismo está relacionado con el efecto de acción estructuralmente relacionado con receptores GABA.

Los mareos y la somnolencia fueron las reacciones adversas que condujeron con mayor frecuencia a la retirada (2,4%, 1,2% cada una) durante la fase simple ciego de los estudios controlados. En los pacientes tratados con pregabalina que notificaron estas reacciones adversas en estudios controlados a corto plazo, el mareo persistió hasta la última dosis en el 30% de los pacientes y la somnolencia persistió hasta la última dosis en el 42% de los pacientes.

Ganancia de peso
El tratamiento con comprimidos de liberación extendida de pregabalina pueden provocar aumento de peso. En los ensayos controlados de pregabalina comprimidos de liberación extendida para indicaciones de dolor, el 4% de los pacientes tratados con pregabalina comprimidos de liberación extendida experimentó un aumento de peso durante la fase simple ciego. Se observaron acontecimientos adversos de aumento de peso en el 3,7% de los pacientes tratados con pregabalina comprimidos de liberación extendida y en el 1% de los pacientes tratados con placebo durante la fase doble ciego. Se desconoce el mecanismo exacto del aumento de peso, pero algunas observaciones de estudios preclínicos sugieren que pregabalina puede provocar un aumento del apetito y grasa abdominal.

Riesgos asociados con la interrupción abrupta o rápida
Después de la interrupción abrupta o rápida de las tabletas de liberación extendida de pregabalina, algunos pacientes presentan síntomas que incluyen insomnio, náuseas, dolor de cabeza, ansiedad y diarrea. Puede producirse un aumento de la frecuencia de las convulsiones en pacientes con trastornos convulsivos que toman pregabalina comprimidos de liberación extendida para el dolor si se interrumpe rápidamente el tratamiento con pregabalina. Por tanto, se recomienda una reducción gradual de las tabletas de liberación extendida de pregabalina durante un mínimo de una semana en lugar de suspender de manera abrupta.
Efectos oftalmológicos

En estudios controlados para indicaciones de dolor, el 4,8% de los pacientes tratados con pregabalina comprimidos de liberación extendida en la fase simple ciego notificaron visión borrosa, que se resolvió en la mayoría de los casos con la administración continuada.
Menos del 1% de los pacientes interrumpieron el tratamiento con pregabalina comprimidos de liberación extendida debido a eventos relacionados con la visión (principalmente visión borrosa). Además, el 0,7% de los pacientes

tratados con pregabalina comprimidos de liberación extendida en comparación con ningún paciente tratado con placebo experimentaron visión borrosa en la fase doble ciego.
Se realizaron pruebas oftalmológicas prospectivamente planificadas durante el desarrollo de postmarketing de la pregabalina, incluidas las pruebas de agudeza visual, las pruebas formales del campo visual y el examen de fondo de ojo dilatado en más de 3600 pacientes. En estos pacientes, la agudeza visual se redujo en el 7% de los pacientes tratados con Pregabalina Cápsulas y en el 5% de los pacientes tratados con placebo. Se detectaron cambios en el campo visual en el 13% de los pacientes tratados con Pregabalina Cápsulas y en el 12% de los pacientes tratados con placebo. Se observaron cambios funduscópicos en el 2% de los pacientes tratados con Pregabalina Cápsulas y en el 2% de los pacientes tratados con placebo. Aunque se desconoce la importancia clínica de los hallazgos oftalmológicos, es importante revisar si persiste la alteración visual, realizando una evaluación adicional. Considere una evaluación más frecuente para los pacientes que ya son monitoreados de manera rutinaria para detectar alteraciones oftálmicas

Elevaciones de creatina-quinasas y rabdomiólisis
El tratamiento con cápsulas de pregabalina se asoció con elevaciones de creatina quinasa. Los cambios medios en la creatina quinasa desde el inicio hasta el valor máximo fueron de 60 U / L para las cápsulas tratadas con pregabalina. pacientes y 28 U / L para los pacientes con placebo. En todos los ensayos controlados en múltiples poblaciones de pacientes, el 1,5% de los pacientes tratados con pregabalina en cápsulas y el 0,7% de los pacientes tratados con placebo tuvieron un valor de creatina quinasa al menos 3 veces el límite superior de la normalidad. Tres sujetos tratados con cápsulas de pregabalina tuvieron eventos notificados como rabdomiólisis en los ensayos clínicos previos a la comercialización. La relación entre estos eventos de miopatía y las cápsulas de pregabalina no se comprende completamente porque los casos tenían factores documentados que pueden haber causado o contribuido a estos eventos. Indique a los pacientes que informen de inmediato sobre el dolor, la sensibilidad o la debilidad muscular inexplicables, especialmente si estos síntomas musculares se acompañan de malestar o fiebre. Suspenda el tratamiento con las tabletas de liberación prolongada de pregabalina si se diagnostica o sospecha miopatía o si la creatina es marcadamente elevada se producen niveles de quinasa.

Se ha asociado con aumentos de la creatina quinasa y casos raros de rabdomiólisis; Se debe indicar a los pacientes que notifiquen a su médico si tienen dolor muscular, sensibilidad o debilidad inexplicables, especialmente si presenta fiebre y / o malestar general están asociados con estos síntomas. Suspenda el tratamiento si se sospecha o se diagnostica miopatía o si se presentan niveles de creatincinasa marcadamente elevados.

Disminución del recuento de plaquetas
Tanto el tratamiento con las tabletas de liberación extendida de pregabalina como con las cápsulas de pregabalina se asociaron con una disminución en el recuento de plaquetas. En la fase doble ciego de los estudios controlados para la indicación del dolor, los pacientes tratados con pregabalina comprimidos de liberación prolongada experimentaron un cambio medio con respecto al valor inicial en el recuento de plaquetas de 11 × 103 / mm3 (para la población con NPH) y 14 × 103 / mm3 (para la Población FM) en comparación con 1 × 103 /

mm3 en pacientes tratados con placebo (para ambas poblaciones). Los pacientes tratados con pregabalina cápsula experimentaron una disminución máxima media en el recuento de plaquetas de 20 × 103 / µL, en comparación con 11 × 103 / µL en los pacientes tratados con placebo. En la base de datos general de ensayos controlados, el 2% de los pacientes con placebo y el 3% de los pacientes con Pregabalina Cápsulas experimentaron una disminución potencialmente significativa de las plaquetas, definida como un 20% por debajo del valor inicial y menos de 150 × 103 / µL. Un solo sujeto tratado con Pregabalina Cápsulas desarrolló trombocitopenia grave con un recuento de plaquetas inferior a 20 × 103 / µL. En ensayos controlados aleatorios, las cápsulas de pregabalina o las tabletas de liberación prolongada de pregabalina no se asociaron con un aumento de las reacciones adversas relacionadas con el sangrado.

Prolongación del intervalo PR
El tratamiento con cápsulas de pregabalina se asoció con una prolongación del intervalo PR. En los análisis de los datos de ECG de los ensayos clínicos, el aumento medio del intervalo PR fue de 3 a 6 ms con dosis de pregabalina mayores o iguales a 300 mg / día. Esta diferencia de cambio medio no se asoció con un mayor riesgo de aumento de PR mayor o igual al 25% desde el inicio, un mayor porcentaje de sujetos con PR en tratamiento mayor de 200 mseg, o un mayor riesgo de reacciones adversas de segundo o tercer grado AV. Los análisis de subgrupos no identificaron un mayor riesgo de prolongación de PR en pacientes con prolongación de PR basal o en pacientes que tomaban otros medicamentos que prolongan PR. Sin embargo, estos análisis no pueden considerarse definitivos debido al número limitado de pacientes en estas categorías.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción
La coadministración de pregabalina con medicamentos concomitantemente tipo opioides u otros depresores del sistema nervioso central, tales como: hidrocodona, codeína, buprenorfina, oxicodona, tapentadol, morfina o zolpidem, puede producir depresión respiratoria grave por lo cual, en este caso se debe evaluar riesgo beneficio, o considerar modificar o cambiar la terapia.

Dado que la pregabalina se excreta predominantemente inalterada en la orina, sufre un metabolismo insignificante en humanos (menos del 2% de una dosis recuperada en la orina como metabolitos) y no se une a las proteínas plasmáticas, es poco probable que su farmacocinética se vea afectada por otros agentes a través del metabolismo. interacciones o desplazamiento de unión a proteínas. Los estudios in vitro mostraron que es poco probable que la pregabalina esté involucrada en interacciones farmacocinéticas significativas con los medicamentos. Las interacciones de los comprimidos de liberación prolongada de pregabalina con la coadministración de otros fármacos no se han evaluado
de forma sistemática. La coadministración del fármaco procinético eritromicina con tabletas de liberación prolongada de pregabalina no produjo ningún cambio clínicamente importante en la farmacocinética de las tabletas de liberación prolongada de pregabalina Se han realizado estudios adicionales con cápsulas de pregabalina. No se observaron interacciones farmacocinéticas entre las cápsulas de pregabalina y carbamazepina, gabapentina, lamotrigina, anticonceptivos orales, fenobarbital, fenitoína, topiramato y ácido valproico. Se

esperaría que ocurriera una falta similar de interacciones farmacocinéticas con las tabletas de liberación prolongada de pregabalina.

La FDA y otros entes regulatorios a nivel mundial advierten que puede ocurrir depresión respiratoria grave, potencialmente mortal en pacientes que usan gabapentinoides (gabapentina ó pregabalina) 30 asociados concomitantemente con opioides u otros depresores del sistema nervioso central, tales como: hidrocodona, codeína, buprenorfina, oxicodona, tapentadol, morfina ó zolpidem, por lo cual, en este caso se debe evaluar riesgo beneficio, o considerar modifica la terapia. Para otros medicamentos se debe evitar su uso junto con gabapentinodies como son azelastina nasal, bromperidol, orfenadrina, oxomemazina, paraldehído ó talidomida.

Fertilidad, embarazo y lactancia.
La pregabalina atraviesa la placenta; en la clasificación de la FDA es riesgo C por lo cual se debe evaluar riesgo beneficio. También se han detectado pequeñas cantidades de pregabalina en la leche de mujeres lactantes. Por tanto, no se recomienda la pregabalina liberación prolongada durante la lactancia.

No existen estudios adecuados y bien controlados con las tabletas de liberación extendida de pregabalina en mujeres embarazadas. Sin embargo, en estudios de reproducción animal, se observó un aumento de la incidencia de anomalías estructurales fetales y otras manifestaciones de toxicidad del desarrollo, incluidas malformaciones esqueléticas, osificación retardada y disminución del peso corporal fetal en la descendencia de ratas y conejos que recibieron pregabalina por vía oral durante la organogénesis, en dosis que produjo exposiciones plasmáticas de pregabalina (AUC) mayores o iguales a 18 veces la exposición humana a la dosis máxima recomendada (DMR) de 660 mg / día. En un estudio de desarrollo animal, se observó letalidad, retraso del crecimiento y deterioro funcional del sistema nervioso y reproductivo en la descendencia de ratas que recibieron pregabalina durante la gestación y la lactancia. La dosis sin efecto para la toxicidad del desarrollo fue aproximadamente el doble de la exposición humana en DMR. Se desconoce el riesgo de fondo de defectos congénitos importantes y aborto espontáneo para las poblaciones indicadas.

Pregabalina atraviesa la placenta. Los estudios que evaluaron los resultados neonatales después de la exposición a la pregabalina durante el embarazo son limitados, sin embargo, para la FDA es categoría C.

En un estudio realizado en hombres, se descubrió que la pregabalina disminuye temporalmente la cantidad media de concentraciones de esperma; no se observaron efectos sobre la morfología o la motilidad de los espermatozoides. Las concentraciones aumentaron después de suspender la pregabalina. Se desconoce la relevancia clínica de esto.

Lactancia
Se han detectado pequeñas cantidades de pregabalina en la leche de mujeres lactantes. Un estudio farmacocinético en mujeres lactantes detectó pregabalina en la leche materna en concentraciones promedio en el estado estacionario de aproximadamente el 76% de las del plasma materno. La dosis infantil diaria promedio estimada de pregabalina de la leche materna (suponiendo un consumo medio de leche de 150 mL / Kg / día) fue de 0,31 mg / Kg / día, que en

mg / Kg sería aproximadamente el 7% de la dosis materna. El estudio no evaluó los efectos de la pregabalina sobre la producción de leche o los efectos de la pregabalina en el lactante amamantado. Según los estudios en animales, existe un riesgo potencial de tumorigenicidad con la exposición a la pregabalina a través de la leche materna en el lactante. Los datos de estudios clínicos disponibles en pacientes mayores de 12 años no proporcionan una conclusión clara sobre el riesgo potencial de tumorigenicidad con pregabalina. No se recomienda la pregabalina comprimidos de liberación extendida en la lactancia materna.

Uso pediátrico
No se recomienda pregabalina de liberación extendida en menores de 18 años

Uso geriátrico
En estudios en pacientes de edad avanzada (ej. > 65 años) no se observaron diferencias generales en la seguridad y eficacia entre estos pacientes y los pacientes más jóvenes, y otra experiencia clínica informada no ha identificado diferencias en las respuestas entre los pacientes ancianos y los más jóvenes, pero no se puede determinar una mayor sensibilidad de algunos individuos mayores; sin embargo, se debe usar con precaución en pacientes de edad avanzada ya que el aclaramiento renal tiende a disminuir con la edad.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.
Las tabletas de liberación extendida de pregabalina pueden causar mareos y somnolencia. Se debe informar a los pacientes que los mareos y la somnolencia relacionados con los comprimidos de liberación prolongada de pregabalina pueden afectar su capacidad para realizar tareas como conducir o manejar maquinaria. El uso concomitante de pregabalina comprimidos de liberación prolongada con otros depresores del sistema nervioso central (SNC) puede exacerbar estos efectos.

Preocupaciones relacionadas con enfermedades concomitantes:
• Insuficiencia renal: utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia renal; Se requiere ajuste de dosis.
• Abuso de sustancias: utilice pregabalina de liberación extendida con precaución en pacientes con antecedentes de abuso de sustancias; Existe el potencial de dependencia conductual en esta población
• Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) ó Asma: Se debe evaluar riesgo beneficio del uso de pregabalina con otros medicamentos depresores del sistema nervioso para evitar reducción de la función pulmonar
• Diabéticos: en una minoría de pacientes (> 2 ó 3%) puede ocasionar hipoglicemia

Advertencia de excipientes: Cada tableta de liberación prolongada contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por tableta; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

Potencial tumorigénico
Potencial tumorigénico: mayor incidencia de hemangiosarcoma observado en estudios con animales; Se desconoce la importancia de estos hallazgos en humanos. Pero en estudios preclínicos in vivo de carcinogenicidad, se identificó una incidencia inesperadamente alta de hemangiosarcoma en 2 cepas diferentes de ratones. La importancia clínica de este hallazgo es desconocida.

La experiencia clínica durante el desarrollo previo a la comercialización de las cápsulas de pregabalina no proporciona un medio directo para evaluar su potencial para inducir tumores en humanos. En estudios clínicos en varias poblaciones de pacientes, que comprendieron 6396 pacientes-año de exposición en pacientes mayores de 12 años, se notificaron tumores nuevos o que empeoraron-preexistentes en 57 pacientes. Sin conocer los antecedentes de incidencia y recurrencia en poblaciones similares no tratadas con pregabalina, es imposible saber si la incidencia observada en estas cohortes se ve o no afectada por el tratamiento.

Monitorización
Es importante evaluar y monitorizar síntomas de miopatía; creatina quinasa (según esté clínicamente indicado); síntomas de alteración ocular; aumento de peso / edema; integridad de la piel (en pacientes con diabetes); signos y síntomas de tendencias suicidas (por ejemplo, pensamientos suicidas, ansiedad, depresión, cambios de comportamiento); recuento de plaquetas (según esté clínicamente indicado).

REACCIONES ADVERSAS:

Debido a que los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones muy variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un medicamento no pueden compararse directamente con las tasas de los ensayos clínicos de otro medicamento y es posible que no reflejen las tasas observadas en la práctica.

Se realizaron dos ensayos clínicos aleatorizados controlados con placebo en pacientes con neuralgia posherpética1 y fibromialgia3 en los que un total de 1242 pacientes recibieron comprimidos de liberación extendida de pregabalina. Ambos estudios tenían un diseño de retirada aleatorio en el que una fase de optimización de dosis simple ciego de 6 semanas fue seguida de una fase doble ciego de 13 semanas. Los eventos adversos más comunes que llevaron a la interrupción de la fase simple ciego del estudio que ocurrieron en un 0.3% o más de los pacientes fueron mareos, somnolencia, edema periférico, fatiga, visión borrosa y aumento de peso.

Las reacciones adversas más comunes se describen en la siguiente tabla 3 en pacientes que recibieron comprimidos de liberación extendida:

Tabla 3: Principales eventos adversos pregabalina de liberación extendida:

Sistema	% de eventos adversos fase ciega (n=801) de Pregababilina1	% de eventos adversos Fase doble ciega (n=208) de Pregabalina 1	Placebo (n=205) 1
SNC:			
Vértigo	3.9	1	0,5

RESOLUCIÓN No. 2024048210 DE 23 de Octubre de 2024
Por la cual se concede un Registro Sanitario

El Director Técnico de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA delegado mediante Resolución 2012030820 del 19 de octubre de 2012, en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decreto 2106 de 2019y Ley 1437 de 2011.

Visión borrosa	3,7	0,5	0
Diplopía	1	0,5	0
Somnolencia	11	0,5	0
Cefalea	3,9	1,9	0,5
Gastrointestinal			
Boca seca	3,7	0,5	0
Náuseas	3	3,4	0
Constipación	2,7	0	0
Diarrea	1,4	1	0
Vómito	1,1	1,4	0,5
Aumento de ALT y AST	0,2	1	0
Cardiovascular y general			
Edema periférico	4,9	3.8	0,5
Fatiga	3,9	1,4	1.0
Edema	0,4	1,4	0
Incremento de peso	2,5	3,8	1
Infecciones			
Nasofaringitis	1,5	1,4	0
IVU	1,4	1,4	0,5
Bronquitis	0,5	1,4	1
IRA	0,4	1,4	0,5
Sinusitis	0,4	1	0
Gastroenteritis viral	0,2	1	0
Respiratorio			
Tos	0,2	1	0
Piel			
Dermatitis de contacto	0	1	0
Genitourinario			
Disfunción eréctil	2	1,4	0

Notificación de sospechas de reacciones adversas
Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento postcomercializaciòn. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas.
Para mayor información y/o reportes de Farmacovigilancia, comunicarse con:
Departamento Médico – Laboratorios Legrand S.A. Bogotá - Colombia
correo: farmacovigilancia@laboratorioslegrand.com

INTERACCIONES:

Los estudios in vitro mostraron que es poco probable que la pregabalina participe en interacciones farmacocinéticas significativas con los medicamentos. La pregabalina, a concentraciones que fueron, en general, 10 veces superiores a las obtenidas en los ensayos clínicos, no inhibe los sistemas enzimáticos CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 y CYP3A4 humanos. Los estudios de interacción farmacológica in vitro demuestran que la pregabalina no induce la actividad de CYP1A2 o CYP3A. Por lo tanto, no se prevé un aumento en el metabolismo de sustratos de CYP1A2 administrados concomitantemente (p. Ej., Teofilina, cafeína) o sustratos de CYP3A4 (p. Ej., Midazolam, testosterona).

Dado que la pregabalina se excreta predominantemente inalterada en la orina, sufre un metabolismo insignificante en los seres humanos (menos del 2% de una dosis recuperada en la orina como metabolitos) y no se une a las proteínas plasmáticas, es poco probable que su farmacocinética se vea afectada por otros agentes a través del metabolismo. interacciones o desplazamiento de unión a proteínas. Los estudios in vitro mostraron que es poco probable que la

pregabalina esté involucrada en interacciones farmacocinéticas significativas con medicamentos

Las interacciones de los comprimidos de liberación extendida de pregabalina con la coadministración de otros fármacos no se han evaluado de forma sistemática. La coadministración del fármaco procinético eritromicina con tabletas de liberación extendida de pregabalina no produjo ningún cambio clínicamente importante en la farmacocinética de las tabletas de liberación modificad.5 Se han realizado estudios adicionales con cápsulas de pregabalina. No se observaron interacciones farmacocinéticas entre las cápsulas de pregabalina y carbamazepina, gabapentina, lamotrigina, anticonceptivos orales, fenobarbital, fenitoína, topiramato y ácido valproico. Se esperaría que ocurriera una falta similar de interacciones farmacocinéticas con las tabletas de liberación prolongada de pregabalina. Sin embargo, se debe evaluar el riesgo beneficio de la asociación concomitante con opioides u otros depresores del sistema nervioso central, tales como: hidrocodona, codeína, buprenorfina, oxicodona, tapentadol, morfina ó zolpidem, porque poden aumentar el riesgo de depresión respiratoria. Para otros medicamentos como son azelastina nasal, bromperidol, orfenadrina, oxomemazina, paraldehído ó talidomida, se debe evitar su uso por mayor interacción.

DOSIFICACIÓN Y GRUPO ETARIO:

Según prescripción médica, de tal forma que se puede iniciar con 82,5 mg día o 165 mg día, recomendando una sola dosis o toma al día; y se puede aumentar la dosis semanalmente según la respuesta y la tolerabilidad hasta una dosis máxima de 660 mg una vez al día.
La dosis recomendada LEGABIN CR® Pregabalina de liberación extendida es:
Neuropatía diabética: Dosis oral se inicia con 165 mg una vez al día y puede aumentarse en 1 semana según la respuesta y la tolerabilidad hasta una dosis máxima de 330 mg una vez al día.

Neuralgia postherpética: 165 mg una vez al día; se puede aumentar a 330 mg una vez al día en 1 semana según la respuesta y la tolerabilidad; después de 2 a 4 semanas puede aumentarse aún más, hasta la dosis máxima de 660 mg / día.

Conversión de la dosis de formulaciones orales de liberación inmediata a formulación oral
de liberación extendida

Tabla 4: Dosis equivalentes

Dosis de liberación inmediata (2 a 3 veces al día)	Dosis de liberación prolongada (una vez al día)
75 mg/día	82,5/día
150 mg/ día	165 mg/día
300 mg/día	330 mg/día
450 mg/día	495 mg/día
600 mg/día	660 mg/día

Nota: El día del cambio, administre la dosis matutina del producto de liberación inmediata según lo prescrito e inicie la terapia de liberación prolongada después de la cena. Pregabalina de liberación prolongada debe administrarse después

RESOLUCIÓN No. 2024048210 DE 23 de Octubre de 2024
Por la cual se concede un Registro Sanitario

El Director Técnico de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA delegado mediante Resolución 2012030820 del 19 de octubre de 2012, en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decreto 2106 de 2019y Ley 1437 de 2011.

	de la cena, ya que la biodisponibilidad se reduce en aproximadamente un 30% cuando toma con el estómago vacío.
NORMA FARMACOLOGICA:	19.9.0.0.N10
NOTA DE FARMACOVIGILANCIA:	Los reportes de eventos adversos se deben presentar a la dirección de medicamentos y productos biológicos - grupo de farmacovigilancia mediante el mecanismo establecido por el Invima para tal fin y en los tiempos establecidos en la normatividad sanitaria vigente aplicable, así mismo el interesado deberá disponer de un informe periódico de seguridad actualizado para presentar a requerimiento del Invima, por último, se debe informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.
OBSERVACIONES:	Medicamento esencial. Las contraindicaciones, precauciones y advertencias deben ir en las etiquetas y empaques más la fecha de vencimiento y el número de lote. El titular, envasador y fabricante autorizado en el registro sanitario adquieren la obligación de mantener durante la vigencia del mismo las buenas prácticas de manufactura, y actualizar las especificaciones de materias prima y producto terminado de acuerdo con la última versión de las farmacopeas oficiales en Colombia, durante la vigencia del registro sanitario. Lo anterior será objeto de vigilancia por parte de este instituto. Toda información científica, promocional o publicitaria sobre los medicamentos deberá ser realizada con arreglo a las condiciones del registro sanitario y las normas técnicas y legales previstas en la normatividad sanitaria vigente. Las presentaciones comerciales aprobadas en el registro sanitario podrán ser empleadas como presentaciones institucionales, siempre y cuando en las etiquetas y empaques de los productos fabricados con destino a las entidades de previsión, asistencia o seguridad social y similares, se encuentren marcadas con una leyenda que especifique tal condición o exclusividad, de modo que no oculte la información aprobada en los artes.
VIDA ÚTIL:	Dos (2) años a partir de la fecha de fabricación
CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO:	Almacenar a temperatura inferior a 30°C en su envase y empaque original.
EXPEDIENTE No.:	20205854
RADICACIÓN No.:	20211131973

ARTICULO TERCERO: **APROBAR** como único diseño los artes de material de envase y empaque (etiqueta y caja plegadiza) allegados mediante Radicado No. No. 20231294901 de 21/11/2023 (folios 64 a 69), para la presentación comercial y muestra médica autorizadas en el artículo primero. De dichos artes reposa copia en el expediente y deberá incluir el número del Registro Sanitario otorgado en la presente Resolución.

ARTICULO CUARTO: APROBAR el inserto y la información para prescribir allegados mediante Radicado No. 20201059742 del 13 de marzo de 2020 (folios 70 - 75).

ARTICULO QUINTO: El tiempo de vida útil asignado para el medicamento amparado en la presente Resolución, se soportó con estudios de estabilidad natural con la siguiente frecuencia de tiempos 0, 3, 6, 9, 12, 18 y 24 meses, bajo condiciones de temperatura y humedad de (30°C ± 2°C) (75% ± 5%) y estudios de estabilidad acelerada con la siguiente frecuencia de tiempos 0, 1, 3 y 6 meses, bajo condiciones de temperatura y humedad de (40°C ± 2°C) (75% ± 5%). El titular adquiere el compromiso de poner en práctica un programa permanente de estabilidad sobre lotes industriales recientes (On-Going) y por el tiempo de vida útil previamente otorgada, acorde con el numeral 17.25 de la resolución 1160 de 2016.

República de Colombia
Ministerio de Salud y Protección Social
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA

RESOLUCIÓN No. 2024048210 DE 23 de Octubre de 2024
Por la cual se concede un Registro Sanitario

El Director Técnico de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA delegado mediante Resolución 2012030820 del 19 de octubre de 2012, en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decreto 2106 de 2019y Ley 1437 de 2011.

ARTICULO SEXTO: NOTIFICAR por medios electrónicos, de conformidad con lo previsto en el Artículo 56 de la Ley 1437 del 2011 al Representante Legal o Apoderado el contenido de la presente Resolución. Advirtiéndole que contra ella procede el recurso de reposición, que podrá interponerse dentro de los Diez (10) días hábiles siguientes, contados a partir del día siguiente de la notificación de la presente Resolución ante el director técnico de Medicamentos y Productos Biológicos del INVIMA, de conformidad con lo establecido en el Artículo 76 del Código de Procedimiento Administrativo y de lo Contencioso Administrativo, Ley 1437 del 2011. La notificación quedará surtida a partir de la fecha y hora en que el administrado reciba el acto administrativo.

ARTICULO SEPTIMO.- La presente Resolución rige a partir de la fecha de su ejecutoria.

COMUNIQUESE, NOTIFIQUESE Y CUMPLASE

Dada en Bogotá, D.C. a los 23 de Octubre de 2024.

Este espacio, hasta la firma se considera en blanco.



SANDRA MARIA MONTOYA ESCOBAR
DIRECTOR TÉCNICO DE LA DIRECCIÓN DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS BIOLÓGICOS
Proyectó: Legal: msobrinom, Técnico: evalderramap Revisó: cordina_medicamentos

Signature Not Verified
Firmado digitalmente por SANDRA MARIA MONTOYA ESCOBAR
Fecha: 2024/10/23 08:58:14 COT
Razón: Invima
Locación: BOGOTA D.C., Colombia