

# Principia®

## Pregabalina 25 mg

## Pregabalina 75 mg

## Pregabalina 150 mg

## Pregabalina 300 mg



### Cápsulas

Industria Argentina  
Venta bajo receta archivada

#### Fórmula:

**Principia® 25 mg:** Cada cápsula dura de color blanco contiene: Pregabalina 25 mg. Excipientes: lactosa hidratada; almidón de maíz; talco; dióxido de litio (\*); gelatina incolora (\*). (\*) Componentes de la cápsula dura.

**Principia® 75 mg:** Cada cápsula dura de color escarlata-crema contiene: Pregabalina 75 mg. Excipientes: lactosa hidratada; almidón de maíz; talco; dióxido de litio (\*); gelatina incolora (\*); Colorantes: FD&C amarillo N° 6 (\*); Azorubina (E122) (\*); FD&C rojo N° 40(\*) ; D&C amarillo N° 10 (\*). (\*) Componentes de la cápsula dura.

**Principia® 150 mg:** Cada cápsula dura de color blanco contiene: Pregabalina 150 mg. Excipientes: lactosa hidratada; almidón de maíz; talco; dióxido de litio (\*); gelatina incolora (\*). (\*) Componentes de la cápsula dura.

**Principia® 300 mg:** Cada cápsula dura de color gris-blanco contiene: Pregabalina 300 mg. Excipientes: lactosa hidratada; almidón de maíz; talco; dióxido de litio (\*); gelatina incolora (\*); Colorantes: azul brillante FCF (\*); azorubina (E122)(\*); D&C amarillo N° 10 (\*). (\*) Componentes de la cápsula dura.

#### Acción terapéutica:

Antiepileptico. Código ATC: N03AX16

#### Indicaciones:

- **Dolor neuropático:** Principia® está indicado en el tratamiento del dolor neuropático central y periférico en adultos.
- **Epilepsia:** Principia® está indicado en el tratamiento de las crisis parciales con o sin generalización secundaria como terapia de combinación en adultos.
- **Tratamiento del Trastorno de Ansiedad Generalizada.** (DSM IV): Principia® está indicado en el tratamiento de adultos con Trastorno de Ansiedad Generalizada (TAG).
- **Fibromialgia:** Principia® está indicado para el tratamiento de adultos con fibromialgia.

#### Acción farmacológica

**Mecanismo de acción:** el principio activo, Pregabalina, es un análogo del ácido gamma-aminobutírico (GABA) (ácido (S)-3-(aminometil)-5-metilhexanoico). Aunque el mecanismo de acción de la Pregabalina no está completamente aclarado, los estudios en animales sugieren que la unión a la subunidad alfa 2 delta podría estar involucrada en la actividad antinociceptiva de la Pregabalina y sus efectos anticonvulsivos. En modelos animales de daño neuronal, la Pregabalina ha demostrado reducir la liberación de neurotransmisores pronociceptivos dependientes de calcio en la médula espinal, posiblemente interrumpiendo el tráfico de los canales alfa 2 delta conteniendo calcio y/o reduciendo las corrientes de calcio.

La evidencia que proviene de otros modelos de daño neuronal y dolor persistente sugieren que las actividades antinociceptivas de la Pregabalina podrían estar mediadas a través de interacciones con rutas noradrenérgicas y serotoninérgicas del tronco cerebral que modulan la transmisión del dolor en la médula espinal.

Mientras que la Pregabalina es una estructura derivada del neurotransmisor inhibitorio gama aminobutírico (GABA), no se une directamente al GABA<sub>A</sub>, GABA<sub>B</sub> o receptores benzodiazepínicos, no incrementa la respuesta GABA<sub>A</sub>, no altera la concentración GABA ni tiene efectos agudos sobre la recaptación o degradación GABA.

Pregabalina no bloquea los canales de sodio, no es activa en los receptores opiáceos, y no altera la actividad enzimática de la ciclooxigenasa.

Es inactiva en los receptores serotoninérgicos, dopaminérgicos y no inhibe la recaptación de dopamina, serotonina o noradrenalina.

Aunque se desconoce el mecanismo de acción exacto de la Pregabalina, se ha informado que disminuye la liberación de algunos neurotransmisores dependientes del calcio, posiblemente por modulación de la función de los canales de calcio.

**Farmacocinética:** la Pregabalina se absorbe rápidamente cuando se administra en ayunas, alcanzando la concentración plasmática máxima dentro de los 90 minutos posteriores a la administración, tanto con dosis única como con dosis múltiples. La biodisponibilidad oral de la Pregabalina es  $\geq 90\%$  y es independiente de la dosis administrada. Con la administración repetida, el estado estable se alcanza dentro de las 24 a 48 horas.

Cuando se administra junto con los alimentos disminuye la velocidad de absorción pero no se produce ninguna modificación clínicamente significativa del La Pregabalina no se une a las proteínas del plasma. Se ha informado que atraviesa las barreras hematoencefálica y placentaria y que está presente en la leche en los animales de experimentación. En los seres humanos, el volumen de distribución aparente tras la administración oral es de aproximadamente 0,5 l/kg. El metabolismo de la Pregabalina en los seres humanos es insignificante.

Se ha informado que aproximadamente el 98% de la droga recuperada en orina corresponde a la droga sin modificaciones. El metabolito principal descrito en la orina, el derivado N-metilado de la Pregabalina, representa menos del 1% de la dosis.

La Pregabalina se elimina principalmente mediante excreción renal. La vida media de eliminación es de 6,3 horas. El clearance plasmático es directamente proporcional al clearance de creatinina.

#### Farmacocinética en grupos especiales de pacientes

**Raza:** en el análisis de ensayos clínicos realizados en varias poblaciones, la farmacocinética de Pregabalina no fue significativamente afectada por la raza (caucásica, negra, hispanica).

**Genero:** los ensayos clínicos indican que el género no tiene influencia clínicamente significativa sobre las concentraciones plasmáticas de Pregabalina.

Los parámetros farmacocinéticos de Pregabalina en el estado estable son similares en pacientes con epilepsia recibiendo fármacos antiepilepticos y pacientes con dolor crónico.

**Linealidad / no linealidad:** la farmacocinética de Pregabalina es lineal en el rango de dosis diaria recomendada. La variabilidad farmacocinética interindividual de Pregabalina es baja ( $< 20\%$ ). La farmacocinética de dosis múltiples es predecible a partir de los datos obtenidos con dosis única. Por tanto, no es necesario llevar un monitoreo de rutina de las concentraciones plasmáticas de Pregabalina.

**Alteración de la función renal:** el clearance de Pregabalina es directamente proporcional al clearance de creatinina. Además, la Pregabalina se elimina del plasma de forma eficaz mediante 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.

**Insuficiencia hepática:** como la Pregabalina no sufre un metabolismo significativo y se excreta casi totalmente sin modificaciones en la orina, no es previsible que una alteración de la función hepática modifique en forma significativa las concentraciones plasmáticas de Pregabalina.

**Anianos (mayores de 65 años):** el clearance de Pregabalina tiende a disminuir al aumentar la edad. Este descenso en el clearance de Pregabalina oral está en relación con el descenso del clearance de creatinina asociado con el aumento de la edad. Podría requerirse una reducción de la dosis de Pregabalina en pacientes que tengan la función renal alterada debido a la edad.

**Pediatría:** la farmacocinética de Pregabalina no ha sido estudiada adecuadamente en pacientes pediátricos.

#### Posología y forma de administración

El rango de dosis es de 150 a 600 mg al día, dividiendo su administración en dos o tres tomas.

Principia® puede administrarse con o sin alimentos. Se administra únicamente por vía oral.

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

**Dolor neuropático:** se puede comenzar con una dosis de 150 mg/día que se puede administrar

dividida en dos o tres tomas diarias. En función de la respuesta y la tolerabilidad de cada paciente se puede incrementar la dosis hasta 300 mg/día después de un intervalo de 3 a 7 días. Si fuese necesario es posible llegar a una dosis de 600 mg/día luego de un intervalo adicional de 7 días.

**Epilepsia:** se puede comenzar con una dosis de 150 mg/día que se puede administrar dividida en dos o tres tomas diarias. En función de la respuesta y la tolerabilidad de cada paciente se puede incrementar la dosis hasta 300 mg/día después de un intervalo de 3 a 7 días. La dosis máxima que se puede alcanzar luego de una semana adicional es de 600 mg/día.

**Trastorno de ansiedad generalizada (TAG):** el rango de dosis es de 150 a 600 mg/día dividiendo su administración en dos o tres tomas diarias. Se debe reevaluar periódicamente la necesidad de continuar con este tratamiento.

El tratamiento puede iniciarse con una dosis de 150 mg/día. En función de la respuesta y tolerancia individual de cada paciente, la dosificación se puede incrementar a 150 mg dos veces al día (300 mg/día) después de un intervalo de 7 días. Tras una semana adicional, la dosis puede incrementarse a 450 mg/día. La dosis máxima que se puede alcanzar (luego de una semana adicional) es de 600 mg/día.

**Fibromialgia:** la dosis recomendada de Principia® para el manejo de la fibromialgia es de 300 mg a 450 mg/día. Se recomienda comenzar con una dosis de 75 mg dos veces al día (150 mg/día). En función de la respuesta y tolerancia individual de cada paciente, la dosificación se puede incrementar a 150 mg dos veces al día (300 mg/día) después de un intervalo de 7 días.

Los pacientes que no experimentan suficiente beneficio con 300 mg/día pueden incrementar la dosis a 225 mg dos veces al día (450 mg/día). Aunque Pregabalina se estudió también a dosis de 600 mg/día, no hay evidencia de que esta dosis brinde un beneficio adicional y esta dosis no fue muy bien tolerada. No se recomienda el tratamiento con dosis mayores a 450 mg/día, dadas las reacciones adversas dosis dependientes (ver reacciones adversas).

Debido a que la Pregabalina se elimina principalmente por excreción renal se debe ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal.

#### Tabla resumen de recomendaciones según indicaciones

La dosis debe ser ajustada en aquellos pacientes con función renal reducida.

Indicación	Régimen de las dosis	Dosis Máximas
Dolor Neuropático	En 2 ó 3 dosis al día.	300 mg/día dentro de la semana de tratamiento. Hasta 600 mg/día luego de una semana adicional.
Epilepsia parcial con o sin generalización secundaria	En 2 ó 3 dosis al día.	Hasta 600 mg/día.
Trastorno de Ansiedad Generalizada	En 2 ó 3 dosis al día.	300 mg/día. Hasta 450 mg/día, a partir de la 2ª semana de tratamiento. Dosis máxima 600 mg/día a partir de la 3ª semana.
Fibromialgia.	En 2 ó 3 dosis al día.	300 mg/día dentro de la semana de tratamiento. Dosis máxima 450 mg/día a partir de la 2ª semana de tratamiento.

#### Poblaciones especiales:

##### Pacientes con alteración de la función renal

La Pregabalina se elimina del sistema circulatorio principalmente por excreción renal como fármaco inalterado. Dado que el clearance plasmático de Pregabalina es directamente proporcional al clearance de creatinina, la reducción de la dosis en pacientes con función renal alterada se deberá realizar de forma individualizada de acuerdo al clearance de creatinina (Cr<sub>cl</sub>), tal como se indica en la Tabla 1, que se ha determinado usando la fórmula siguiente:

$$Cr_{cl} \text{ (ml/min)} = \frac{[140 - \text{edad (años)}] \times \text{peso (kg)}}{72 \times \text{creatinina sérica (mg/dl)}} \quad (\times 0,85 \text{ si se trata de pacientes mujeres})$$

La Pregabalina se elimina del plasma de forma eficaz mediante hemodiálisis (50% del fármaco en 4 horas). En pacientes sometidos a hemodiálisis, se debe ajustar la dosis diaria de Pregabalina según su función renal. Además de la dosis diaria, después de cada sesión de 4 horas de hemodiálisis se debe administrar de forma inmediata una dosis complementaria (ver Tabla 1).

Clearance de creatinina (Cr <sub>cl</sub> ) (ml/min)	Dosis diaria total de pregabalina †		Posología
	Dosis inicial (mg/día)	Dosis máxima (mg/día)	
$\geq 60$	150	600	DVD o TVD
$\geq 30 - < 60$	75	300	DVD o TVD
$\geq 15 - < 30$	25 - 50	150	UVD o DVD
$< 15$	25	75	UVD
<b>Dosis complementarias tras la hemodiálisis (mg)</b>			
	25	100	Dosis única ††

TVD = tres veces al día

DVD = dos veces al día.

UVD = una vez al día.

† La dosis diaria total (mg/día) se debe dividir en las tomas indicadas en la posología para obtener los mg/dosis adecuados.

†† La dosis complementaria es una única dosis adicional.

**Pacientes con alteración de la función hepática:** No se requiere ajuste de la dosis en pacientes con la función hepática alterada (ver Farmacocinética).

**Población pediátrica:** No se ha establecido la seguridad y eficacia de Principia® en niños menores de 12 años ni en adolescentes (de 12 a 17 años de edad). No hay datos disponibles.

**Uso en ancianos (mayores de 65 años de edad):** Los pacientes ancianos pueden precisar una reducción de la dosis de Pregabalina debido a la disminución de la función renal (ver *Uso en pacientes con alteración de la función renal*).

#### Contraindicaciones:

Principia® está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad al principio activo o a alguno

de los excipientes. Lactancia. Niños.

Reacciones de angioedema e hipersensibilidad han ocurrido en pacientes recibiendo terapia con Pregabalina.

#### Advertencias y precauciones especiales de uso

**Intolerancia a la lactosa:** los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, con deficiencia de la Lapp lactasa o con malabsorción de glucosa-galactosa, no deben tomar este medicamento.

**Pacientes diabéticos:** de acuerdo a la práctica clínica actual, ciertos pacientes diabéticos que aumenten de peso durante el tratamiento con Pregabalina, pueden necesitar un ajuste de la medicación hipoglucémica.

**Angioedema:** se han reportado síntomas de angioedema en pacientes durante el tratamiento inicial y crónico con Pregabalina. Los síntomas específicos incluyen tumefacción del rostro, boca (lengua, labios y encías) y cuello (tórax y laringe). Se han descrito reportes de angioedema amenazador de la vida con compromiso respiratorio requiriendo tratamiento de emergencia. Pregabalina se debe discontinuar inmediatamente en pacientes con estos síntomas.

**Hipersensibilidad:** Se han reportado reacciones de alergia o hipersensibilidad en forma temprana después de la iniciación del tratamiento con Pregabalina. Las reacciones adversas incluyen enrojecimiento de la piel, ampollas, rash, disnea, urticaria y sibilancias.

**Suspensión de drogas antiepilépticas (DAES):** Al igual que todas las drogas antiepilépticas (DAES), la suspensión de Pregabalina debe ser gradual para minimizar el potencial de incremento de la frecuencia de crisis en pacientes con convulsiones. Si Pregabalina es discontinuada, se debe disminuir la droga gradualmente en el mínimo de una semana.

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

**Conducta e ideación suicida:** Las drogas antiepilépticas (DAES) incluyendo Pregabalina, incrementan el riesgo de pensamientos o conductas suicidas en paciente que están tomando estas drogas por cualquier indicación. Se debe monitorear a los pacientes tratados con cualquier DAE por cualquier indicación por la emergencia o empeoramiento de depresión, pensamientos o conductas suicidas y/o cualquier cambio del humor o la conducta.

El riesgo incrementado de pensamiento o conducta suicida con DAES fue observado en la primer semana después del inicio del tratamiento con DAES y persistió durante la duración del tratamiento. El riesgo relativo de conducta o pensamientos suicidas fue más alto en ensayos clínicos de epilepsia que en ensayos clínicos de condiciones psiquiátricas u otras condiciones, pero el riesgo absoluto era similar para las condiciones de epilepsia y las condiciones psiquiátricas.

Cualquier profesional que prescriba Pregabalina u otro DAE debe balancear el riesgo de pensamientos o conductas suicidas en pacientes a su cargo con el riesgo de enfermedad no tratada. Epilepsia y muchas otras enfermedades para la cual los DAES son prescriptos están por sí mismas asociadas con morbilidad y mortalidad y un riesgo incrementado de pensamientos y conducta suicida. Los pensamientos y conductas suicidas pueden emerger durante el tratamiento.

Se debe informar a los pacientes, sus cuidadores y sus familiares que Pregabalina y otros DAES incrementan el riesgo de pensamientos y conductas suicidas y se debe aconsejarlos que necesitan estar alertas por la emergencia o empeoramiento de los signos y síntomas de depresión o cualquier cambio en el humor y la conducta, o la emergencia de pensamientos suicidas, conductas o pensamientos de auto-daño. Se debe informar de tales conductas inmediatamente al profesional a cargo del paciente.

**Edema periférico:** se ha informado la aparición de edema periférico relacionado con el tratamiento con Pregabalina, sin relación aparente con complicaciones cardiovasculares como hipertensión arterial o insuficiencia cardíaca o con el deterioro de la función hepática o renal.

La incidencia de aumento de peso y edema fueron mayores en pacientes diabéticos tratados con tiazolidinonas. Como estos drogas pueden producir o agravar la insuficiencia cardíaca, se recomienda precaución al administrarlos conjuntamente con Pregabalina.

**Ganancia de peso:** se ha informado aumento de peso relacionado con la dosis y la duración del tratamiento con Pregabalina. No se han establecido los efectos cardiovasculares a largo plazo, posiblemente relacionados con este aumento de peso. Se recomienda administrarlo con precaución a pacientes con insuficiencia cardíaca de estadios III o IV de la clasificación NYHA (Asociación Americana de Cardiología).

**Elevación de la enzima Creatinina Fosfoquinasa (CPK):** se han informado aumentos de la CPK y casos aislados de rabdomiólisis relacionados con el tratamiento a base de Pregabalina. Los pacientes deben informar inmediatamente al médico acerca de la aparición de dolor, inflamación o debilidad muscular sin causa aparente, especialmente si se acompaña de malestar general o fiebre. Pregabalina debe ser interrumpido inmediatamente si se sospecha o diagnostica miopatía o si se registra un aumento marcado de la CPK.

**Disminución del recuento de plaquetas:** se ha informado que el tratamiento con Pregabalina se asocia con una disminución de las plaquetas. Sin embargo, no se ha informado un aumento de reacciones adversas relacionadas con sangrado.

**Prolongación del intervalo PR:** también se ha informado un aumento del intervalo PR del electrocardiograma en pacientes tratados con Pregabalina. Sin embargo, no se ha observado un aumento del riesgo en pacientes con intervalo PR previamente aumentado o en pacientes que toman otros medicamentos que aumentan dicho intervalo.

**Mareos y somnolencia:** Pregabalina puede causar mareos y somnolencia por lo que puede afectar la capacidad de conducir o de utilizar maquinarias.

**Discontinuation abrupta o rápida:** siguiendo a la discontinuación abrupta o rápida de Pregabalina, algunos pacientes reportan síntomas de insomnio, náuseas, cefalea, ansiedad, hiperhidrosis y diarrea. Se debe discontinuar Pregabalina en el lapso y no discontinuarla abruptamente.

**Potencial tumorigénico:** se ha descrito en ensayos preclínicos, un inesperado incremento de la incidencia de hemangiosarcoma. La significancia clínica de estos hallazgos es desconocida. La experiencia clínica y vigilancia postmarketing de Pregabalina no permite establecer el potencial para la inducción de tumor en humanos.

**Efectos oftalmológicos:** se ha descrito en ensayos clínicos controlados una mayor proporción de visión borrosa (7 %) en pacientes tratados con Pregabalina. Aunque la significancia clínica de estos hallazgos oftalmológicos es desconocida, se debe informar a los pacientes si aparecen cambios en la visión. Si las molestias visuales persisten, se debe considerar la evaluación oftalmológica. Se debe considerar una evaluación más frecuente para pacientes quienes tienen condiciones que requieren evaluación oftalmológica rutinaria.

**Carcinogénesis, mutagénesis y alteraciones de la fertilidad:** en los estudios convencionales sobre farmacología de seguridad en animales, la Pregabalina fue bien tolerada a dosis clínicamente relevantes. En estudios de toxicidad de dosis repetidas en ratos y monos se observaron efectos en el SNC, incluyendo hipocatividad, hiperactividad y alaxia. Se observó un aumento en la incidencia de atrofia retiniana, observada frecuentemente en ratos albinos ancianos, tras la exposición a largo plazo de Pregabalina a exposiciones  $\geq 5$  veces la exposición media en humanos o a la dosis clínica máxima recomendada. La Pregabalina no fue teratogénica 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 los crías en ratos a exposiciones  $> 2$  veces la exposición máxima recomendada en el hombre. Únicamente se observaron efectos adversos sobre la fertilidad en ratos macho y hembra a exposiciones por encima de la dosis terapéutica. Los efectos adversos 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 ratos macho. Por lo 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 ratos y ratones. No se observaron tumores en ratos 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 ratos 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 ratos jóvenes los tipos de toxicidad no difieren cualitativamente de los observados en los ratos adultos. Sin embargo, los ratos 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 ratos 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.

**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 movilidad 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 movilidad de los espermatozoides. Un

estudio de fertilidad realizado en ratas hembras ha mostrado efectos adversos sobre la reproducción. Estudios de fertilidad en ratos macho han mostrado efectos adversos sobre la reproducción y sobre el desarrollo. La relevancia clínica de estos hallazgos, se desconoce

**Embarazo: mujeres en edad fértil / Anticoncepción en hombre y mujeres:** las mujeres en edad fértil deben utilizar un método anticoncepcional eficaz, al desconocerse el riesgo potencial en la reproducción humana. No existen datos suficientes sobre la utilización de pregabalina en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva. Se desconoce el posible riesgo en seres humanos. Por tanto, Principia® no debe utilizarse durante el embarazo a menos que el beneficio para la madre supere el riesgo potencial para el feto.

**Lactancia:** se desconoce si pregabalina se excreta en la leche materna humana; sin embargo, está presente en la leche de las ratas. Por lo tanto, no se recomienda la lactancia materna durante el tratamiento con Pregabalina.

**Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinarias:** pregabalina puede afectar la capacidad para conducir y utilizar maquinarias. Pregabalina puede causar mareos y somnolencia por lo que puede afectar la capacidad de conducir o de utilizar maquinarias. Se aconseja a los pacientes que conducen, manejen maquinaria pesada o se dediquen a otras actividades potencialmente peligrosas que las dejen hasta que se sepa si este medicamento afecta su capacidad para realizar esas actividades.

#### Interacciones

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, oxidodona o etanol. El análisis farmacocinético de la población indicó que los hipoglucémicos orales, diuréticos, insulina, fenobarbital, tiagabina y topiramato no presentaban un efecto clínicamente importante sobre el clearance de Pregabalina.

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

**Etanol, lorazepam, oxidodona:** la Pregabalina puede potenciar los efectos del etanol y lorazepam. En estudios clínicos controlados, las dosis múltiples orales de Pregabalina administrada junto con oxidodona, lorazepam o etanol no produjeron efectos clínicamente importantes sobre la respiración.

En la experiencia post-comercialización, existen reportes de insuficiencia respiratoria y coma en pacientes que toman Pregabalina y otros medicamentos depresores del Sistema Nervioso Central. La Pregabalina parece tener un efecto aditivo en la alteración de la función cognitiva y motora causada por oxidodona.

**Interacciones y pacientes de edad avanzada:** no se realizaron estudios farmacodinámicos específicos de interacción en voluntarios ancianos. Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

#### Reacciones adversas

Las reacciones adversas comunicadas con mayor frecuencia fueron mareos, somnolencia, sequedad bucal, edema, visión borrosa, aumento de peso, alteración de la concentración o de la atención. Las reacciones adversas que con más frecuencia dieron lugar a una interrupción del tratamiento fueron los mareos y la somnolencia.

A continuación se mencionan todas las reacciones adversas que presentaron una incidencia superior a la del placebo, ordenadas por aparato / sistema y frecuencia.

Estas reacciones también pueden estar relacionadas con la enfermedad subyacente y/o con la medicación concomitante.

**Generales:** Frecuentes: aumento de peso, fatiga, edema periférico, sensación de embriaguez, edema, marcha anormal. Poco frecuentes: asleña, caídas, sed, opresión en el pecho. Raras: dolor exacerbado, anasarca, piroxia, escalofríos, disminución de peso.

**Hematológicas:** Raras: neutropenia.

**Metabólicas y nutricionales:** Frecuentes: aumento del apetito. Retención de líquidos. Poco frecuentes: anorexia. Raras: hipoglucemia.

**Psiquiátricas:** Frecuentes: euforia, estado confusional, ansiedad, disminución de la libido, irritabilidad, desorientación, depresión. Poco frecuentes: despersonalización, anorgamia, inquietud, agitación, balanceo, exacerbación del insomnio, estado de ánimo depresivo, dificultad para encontrar palabras, alucinaciones, sueños extraños, aumento de la libido, ataques de pánico, apatía. Raras: desinhibición.

**Sistema nervioso:** Muy frecuentes: mareos, somnolencia, cefalea. Frecuentes: alaxia, alteraciones en la concentración, alteraciones de la atención, coordinación anormal, deterioro de la memoria, temblor, disartria, hipostesia, letargo, parestesia. Poco frecuentes: trastorno cognitivo, defecto del campo visual, nistagmo, trastornos del habla, mioclonía, hiperreflexia, disinesia, hiperactividad psicomotora, mareo postural, hiperestesia, aguesia, sensación de ardor, temblor intencional, estupor, síncope. Raras: hipocinesia, parosmia, disgrafía.

**Oftálmicas:** Frecuentes: visión borrosa, diplopía. Poco frecuentes: trastornos visuales, sequedad ocular, hinchazón ocular, disminución de la agudeza visual, dolor ocular, astenopia, aumento de la lacrimación. Raras: fotopsia, iritación ocular, midriasis, osciloposia, alteración de la profundidad visual, pérdida de la visión periférica, estrabismo, brillo visual.

**Auditivas:** Frecuentes: vértigo, trastornos del equilibrio. Raras: hiperacusia.

**Cardiovasculares:** Poco frecuentes: taquicardia, rubor, sofocos. Raras: bloqueo auriculoventricular de primer grado, taquicardia sinusal, arritmia sinusal, bradicardia sinusal, hipotensión, frialdad periférica, hipertensión.

**Respiratorias:** Frecuentes: sinusitis, dolor faringolaríngeo. Poco frecuentes: disnea, sequedad nasal. Raras: rinosinoritis, tos, congestión nasal, epistaxis, rinitis, ronquidos, opresión en la garganta.

**Gastrointestinales:** Frecuentes: sequedad bucal, estreñimiento, vómitos, flatulencia, distensión abdominal. Poco frecuentes: sialorrea, reflujo gastroesofágico, hipostesia bucal. Raras: acstis, disfagia, pancreatitis.

**Dermatológicas:** Poco frecuentes: sudoración, erupción papular. Raras: sudor frío, urticaria.

**Articulares y osteomusculares:** Frecuentes: artralgia, espasmos musculares, dolor de espalda. Poco frecuentes: hinchazón de las articulaciones, calambres musculares, mialgia, dolor en las extremidades, rigidez muscular. Raras: espasmo cervical, dolor de cuello, rabdomiólisis.

**Renales y urinarias:** Poco frecuentes: disuria, incontinencia urinaria. Raras: oliguria, insuficiencia renal.

**Aparato reproductor:** Frecuentes: disfunción erectil. Poco frecuentes: retraso en la eyaculación, disfunción sexual. Raras: amenorrea, mastalgia, galactorrea, dismenorrea, hipertrofia mamaria.

**Laboratorio:** Poco frecuentes: aumento de la alanina aminotransferasa (ALT o TGP), aumento de la aspartato aminotransferasa (ASAT o TGO), aumento de la creatinina fosfoquinasa plasmática (CPK), disminución del número de plaquetas. Raras: aumento de la glucemia, aumento de la creatinina plasmática, reducción de la potasemia, reducción del número de leucocitos.

#### Sobredosificación

En sobredosis de hasta 15 g, no se comunicaron reacciones adversas no esperadas. En la experiencia post-comercialización, los eventos adversos reportados más comúnmente observados cuando la Pregabalina fue tomada en sobredosis incluyeron trastorno afectivo, somnolencia, estado de confusión, depresión, agitación e inquietud. El tratamiento de la sobredosis debe incluir medidas generales de soporte y puede incluir hemodilúsis si fuese necesario.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología: Hospital de Pediatría "Dr. Ricardo GUTIÉRREZ" Tel: (011) 4962-6666/2247, Hospital "Dr. A. Posadas" Tel: (011) 4654-6648/4658-7777

Centro Nacional de Intoxicaciones Tel: 0800-333-0160

Para otras consultas: Centro de atención telefónica de Laboratorio Elea 0800-333-3532.

**Conservación:** Conservar a temperatura ambiente menor a 30°C.

**MANTENER ÉSTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.** Este medicamento debe ser usado bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta.

**Presentaciones:** Principia® 25 mg se presenta en envases que contienen 30 cápsulas duras de color blanco.

Principia® 75 mg se presenta en envases que contienen 15, 30 y 60 cápsulas duras de color escarlata-crema.

Principia® 150 mg se presenta en envases que contienen 30 cápsulas duras de color blanco.

Principia® 300 mg se presenta en envases que contienen 30 cápsulas duras de color gris-blanco.

Especialidad autorizada por el M.S.

Certificado N° 57.348.

Laboratorio Elea S.A.C.I.F. y A.

Sanabria 2353 Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Director Técnico: Fernando G. Togneguzzo, Farmacéutico.

Fecha de última revisión: Enero 2014

503327-00 1-pm-g

