PREBICTAL®

(pregabalina)

Adium S.A.

cápsula dura

75 mg e 150 mg

PREBICTAL®

pregabalina

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA

APRESENTAÇÕES

Cápsula dura

Prebictal® 75 mg é apresentado em embalagem contendo 7, 30 ou 60 cápsulas duras.

Prebictal® 150 mg é apresentado em embalagem contendo 30 cápsulas duras.

USO ORAL

USO ADULTO ACIMA DE 18 ANOS

COMPOSIÇÃO

Cada cápsula dura de Prebictal® 75 mg contém:

pregabalina ..... 75 mg

Excipientes: lactose monoidratada, amido de milho, povidona, talco, óxido de ferro preto, óxido de ferro vermelho, óxido de ferro amarelo, dióxido de titânio e gelatina.

Cada cápsula dura de Prebictal® 150 mg contém:

pregabalina ..... 150 mg

Excipientes: lactose monoidratada, amido de milho, povidona, talco, dióxido de titânio e gelatina.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Dor Neuropática

Prebictal® (pregabalina) cápsulas duras é indicado para o tratamento da dor neuropática em adultos.

Epilepsia

Prebictal® é indicado como terapia adjunta das crises parciais, com ou sem generalização secundária, em pacientes adultos.

Transtorno de Ansiedade Generalizada (TAG)

Prebictal® é indicado para o tratamento do transtorno de ansiedade generalizada (TAG) em adultos.

Fibromialgia

Prebictal® é indicado para o controle de fibromialgia.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Dor Neuropática

A eficácia foi demonstrada em estudos em neuropatia diabética e neuralgia pós-herpética. A eficácia não foi estudada em outros modelos de dor neuropática.

A pregabalina foi avaliada em 9 estudos clínicos controlados por até 13 semanas com esquema posológico de 2 tomadas diárias e, após 8 semanas, com esquema posológico de 3 vezes ao dia. No geral, o perfil de segurança e eficácia para esquemas posológicos de 2 e 3 vezes ao dia foi similar.

Em estudos clínicos de até 13 semanas, a redução da dor foi observada na semana 1 e mantida durante o período de tratamento.

Em estudos clínicos controlados, 35% dos pacientes tratados com pregabalina e 18% dos pacientes tratados com placebo tiveram uma melhora de 50% na avaliação da intensidade da dor. Para pacientes que não apresentaram sonolência, tal melhora foi observada em 33% dos pacientes tratados com pregabalina e 18% dos pacientes tratados com placebo. Para os pacientes que apresentaram sonolência, as taxas de resposta foram 48% para pregabalina e 16% para placebo.

Epilepsia

A pregabalina foi avaliada em 3 estudos clínicos controlados de 12 semanas de duração com esquemas posológicos de 2 ou 3 vezes ao dia. As taxas de resposta (redução de 50% na frequência de crises parciais) variaram de 13% (50 mg/dia) a 54% (600 mg/dia) para pregabalina e de 9% a 14% para placebo. No geral, o perfil de segurança e eficácia para os esquemas posológicos de 2 ou 3 vezes ao dia foram similares. Uma redução significativa na frequência das crises foi observada na semana 1.

Referências

BEYDOUN, A.; UTHMAN, B.M.; KUGLER, A.R.; GREINER M.J.; KNAPP, L.E.; GAROFALO, E.A.; and the Pregabalin 1008–009 Study Group. Safety and efficacy of two pregabalin regimens for add-on treatment of partial epilepsy. *Neurology*, v. 64 (3), p.475-480, 2005.

ARROYO, S., ANHUT, H., KUGLER, A.R., LEE, C.M., KNAPP, L.E., GAROFALO, E.A., MESSMER, S., and the Pregabalin 1008-011 International Study Group. Pregabalin Add-on Treatment: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Dose–Response Study in Adults with Partial Seizures. *Epilepsia*, v. 45 (1): p. 20–27, 2004.

FRENCH, J.A.; KUGLER, A.R.; ROBBINS, J.L.; KNAPP, L.E.; and GAROFALO, E.A. Dose-response trial of pregabalin adjunctive therapy in patients with partial seizures. *Neurology*; v. 60 (10): p. 1631-7, 2003.

Transtorno de Ansiedade Generalizada (TAG)

A pregabalina foi avaliada em 6 estudos controlados de 4-6 semanas de duração, um estudo em idosos com 8 semanas de duração e um estudo de longo prazo que avaliou a prevenção da recidiva em desenho duplo-cego de 6 meses de duração.

A redução dos sintomas do transtorno de ansiedade generalizada (TAG) avaliados pela Escala de Avaliação da Ansiedade de Hamilton (HAM-A) foi observada na primeira semana.

Em estudos clínicos controlados (4-8 semanas de duração), 52% dos pacientes tratados com pregabalina e 38% dos pacientes tratados com placebo tiveram ao menos 50% de melhora ao final do tratamento em relação à linha de base (pré-tratamento).

Referências

SABATOWSKI R, GÁLVEZ R, CHERRY DA, JACQUOT F, VINCENT E, MAISONOBE P, VERSAVEL M. Pregabalin reduces pain and improves sleep and mood disturbances in patients with post-herpetic neuralgia: results of a randomised, placebo-controlled clinical trial. *Pain*.; v 109(1-2): p 26-35, 2004.

PANDE, A.C., CROCKATT, J.G., FELTNER, D.E., et al. Pregabalin in generalized anxiety disorder: a placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry*; v 160: p. 533-540, 2003.

PANDE AC, CROCKATT JG, FELTNER.DE, et al. Three randomised, placebo-controlled, doubleblind trials of pregabalin treatment of generalized anxiety disorder (GAD). *Eur Neuropsychopharmacol*; 10(Suppl 3): S344 (Abstr P.3.025), 2000.

FELTNER, D.E., CROCKATT, J.G., DUBOVSKY, S.J., et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, fixed-dose, multicenter study of pregabalin in patients with generalized anxiety disorder. *J Clin Psychopharmacol*; v. 23: p. 240-249, 2003.

RICKELS, K., POLLACK, M.H., FELTNER, D.E., et al. Pregabalin for treatment of generalized anxiety disorder: a 4-week, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial of pregabalin and alprazolam. *Arch Gen Psychiatry*; v. 62: p. 1022-1030, 2005.
POHL RB, FELTNER DE, FIEVE RR, et al. Efficacy of pregabalin in the treatment of generalized anxiety disorder: double-blind, placebo-controlled comparison of BID versus TID dosing. *J Clin Psychopharmacol*; v. 25: p. 151-158, 2005.
MONTGOMERY, S.A., TOBIAS, K., ZORNBERG, G.L., et al. Efficacy and safety of pregabalin in the treatment of generalized anxiety disorder: a 6-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled comparison of pregabalin and venlafaxine. *J Clin Psychiatry*; v. 67: p. 771-782, 2006.
MONTGOMERY S, CHATAMRA K, PAUER L, et al. Efficacy and safety of pregabalin in elderly people with generalised anxiety disorder. *Bri J Psych*; v. 193 (5): p. 389-394, 2008.

Fibromialgia

A monoterapia com pregabalina foi estudada em 5 estudos controlados com placebo, três de 12 semanas de duração de dose fixa, um de 7 semanas de duração de dose fixa e um estudo de 6 meses demonstrando a eficácia a longo prazo. O tratamento com pregabalina em todos os estudos de dose fixa produziu redução significativa na dor associada a fibromialgia em doses de 300 a 600 mg/dia (duas vezes ao dia).
Nos três estudos de dose fixa de 12 semanas, 40% dos pacientes tratados com pregabalina experimentaram 30% ou mais de alívio pela escala da dor comparado a 28% dos pacientes tratados com placebo; 23% dos pacientes tratados experimentaram melhora de 50% ou mais na escala da dor comparado com 15% dos pacientes tratados com placebo.
A pregabalina produziu taxas significativamente superiores de avaliação global, através da escala de Percepção de Mudança Global do Paciente (PGIC) nos três estudos de dose fixa de 12 semanas, comparado com pacientes tratados com placebo (41% dos pacientes sentiram-se muito melhor ou melhor com pregabalina contra 29% com placebo). Conforme medido através do Questionário de Impacto da Fibromialgia (FIQ), a pregabalina resultou em melhora estatisticamente significativa na função comparado com pacientes tratados com placebo em 2 dos 3 estudos de dose fixa nos quais foram avaliados.
O tratamento com pregabalina produziu melhora significante em relatos de resultado de sono de pacientes nos 4 estudos de dose fixa conforme medido pelo *Medical Outcomes Study Sleep Scale (MOS-SS)* subescala do distúrbio do sono, MOS-SS o índice global de problemas com sono e a qualidade do sono diário.
No estudo de 6 meses, a melhora da dor, a percepção de mudança global (PGIC), função (FIQ escala total) e sono (MOS-SS subescala do distúrbio do sono) foram mantidos para os pacientes tratados com pregabalina por período significativamente mais longo comparado com pacientes tratados com placebo.
A pregabalina 600 mg/dia mostrou uma melhora adicional em pacientes que relataram problemas no sono em comparação com 300 e 450 mg/dia; efeitos médios sobre a dor, avaliação global e FIQ foram similares em 450 e 600 mg/dia, embora a dose de 600 mg tenha sido bem menos tolerada.

Referências

CROFFORD LJ. Pain management in Fibromyalgia. Curr Opin Rheumatol. 20(3): 246-50, 2008.
HEYMANN RE, PAIVA ES, HELFENSTEIN M et al. Consenso brasileiro do tratamento da Fibromialgia. Rev Bras Reumatol 2010; 50(1): 56-66.
CROFFORD LJ, MEASE PJ, SIMPSON SL. Fibromyalgia relapse evaluation and efficacy for durability of meaningful relief (FREEDOM): a 6-month, double-blind, placebocontrolled trial with pregabalin. Pain 2008; 136:419-431.
MEASE PJ, RUSSELL IJ, ARNOLD LM, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial of pregabalin in the treatment of patients with fibromyalgia. J Rheumatol 2008; 35:502-14.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

O ingrediente ativo, pregabalina (ácido (S)-3-(aminometil)-5-metil-hexanoico), é um análogo do ácido gama-aminobutírico (GABA).

Mecanismo de Ação

Estudos *in vitro* mostram que a pregabalina liga-se a uma subunidade proteica auxiliar (proteína α_2-δ) dos canais de cálcio voltagem-dependentes no sistema nervoso central.

Evidências de modelos experimentais em animais, com indução de lesão nervosa, demonstram que a pregabalina reduz a liberação na medula espinhal de neurotransmissores pró-nociceptivos dependentes de cálcio, possivelmente, pela interrupção do transporte de cálcio e/ou através da redução da corrente de cálcio para o interior da célula. Evidências de outros modelos de lesão nervosa em animais sugerem que a atividade antinociceptiva também pode ser mediada pela interação com vias descendentes noradrenérgicas e serotoninérgicas.

Propriedades Farmacocinéticas

A farmacocinética da pregabalina no estado de equilíbrio é semelhante em voluntários sadios, pacientes com epilepsia recebendo antiepilépticos e em pacientes com dor crônica.

Absorção: a pregabalina é rapidamente absorvida quando administrada em jejum, com o pico das concentrações plasmáticas ocorrendo dentro de 1 hora após administração tanto de doses únicas como múltiplas. A biodisponibilidade oral da pregabalina foi estimada em ≥ 90%, sendo independente da dose. Após repetidas administrações, o estado de equilíbrio é alcançado dentro de 24 a 48 horas. O índice de absorção da pregabalina é reduzido quando administrado com alimentos, resultando numa diminuição da $C_{máx}$ de aproximadamente 25-30% e retardo do $T_{máx}$ em aproximadamente 2,5 horas. Entretanto, a administração de pregabalina com alimentos não apresenta efeito clinicamente significativo sobre o grau de absorção deste medicamento.

Distribuição: em estudos pré-clínicos, observou-se que a pregabalina atravessa a barreira hematoencefálica em camundongos, ratos e macacos. O fármaco demonstrou atravessar a placenta em ratas e está presente no leite de ratas lactantes. Em humanos, o volume aparente de distribuição após administração oral é de aproximadamente 0,56 L/kg. A pregabalina não se liga a proteínas plasmáticas.

Metabolismo: a pregabalina sofre metabolismo desprezível em humanos. Após uma dose radiomarcada, aproximadamente 98% da radioatividade recuperada na urina foram da pregabalina inalterada. O derivado N-metilado da pregabalina, o principal metabólito encontrado na urina, foi responsável por 0,9% da dose. Em estudos pré-clínicos, não houve indicações de racemização do S-enantiômero em R-enantiômero da pregabalina.

Eliminação: a pregabalina é eliminada da circulação sistêmica principalmente por excreção renal como fármaco inalterado.

A meia-vida de eliminação da pregabalina é de 6,3 horas. O *clearance* plasmático e o *clearance* renal são diretamente proporcionais ao *clearance* de creatinina (vide item 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - "Propriedades Farmacocinéticas – Farmacocinética em Grupos Especiais de Pacientes").

É necessário o ajuste de dose em pacientes com função renal reduzida ou submetidos à hemodiálise (vide item 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR – Tabela 1).

Linearidade/Não-linearidade

A farmacocinética da pregabalina é linear na faixa de doses diárias recomendadas. A variabilidade entre indivíduos é baixa (< 20%). A farmacocinética das doses múltiplas é previsível a partir dos dados para dose única. Portanto, não há necessidade de monitoração de rotina das concentrações plasmáticas da pregabalina.

Farmacocinética em Grupos Especiais de Pacientes

Sexo: estudos clínicos indicam que o sexo não tem influência clinicamente significativa sobre as concentrações plasmáticas da pregabalina.

Insuficiência renal: o *clearance* da pregabalina é diretamente proporcional ao *clearance* de creatinina. Além disso, a pregabalina é removida do plasma por hemodiálise de modo eficaz (após 4 horas de hemodiálise, as concentrações plasmáticas de pregabalina ficam reduzidas em aproximadamente 50%). Como a eliminação renal é a principal via de excreção, é necessária a redução da dose em pacientes com insuficiência renal e suplementação da dose após hemodiálise (vide item 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR – Tabela 1).

Insuficiência hepática: nenhum estudo farmacocinético específico foi conduzido em pacientes com insuficiência hepática. Como a pregabalina não sofre metabolismo significativo, sendo excretada predominantemente como fármaco inalterado na urina, a insuficiência hepática não deve alterar significativamente as concentrações plasmáticas de pregabalina.

Idosos (mais de 65 anos de idade): o *clearance* da pregabalina tende a diminuir com o avanço da idade. Esta diminuição no *clearance* da pregabalina oral está relacionada com as reduções no *clearance* de creatinina associadas ao avanço da idade. Pode ser necessária redução da dose em pacientes com função renal comprometida devido à idade (vide item 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR – Tabela 1).

Lactantes: a farmacocinética de 150 mg de pregabalina administrados a cada 12 horas (dose diária de 300 mg) foi avaliada em 10 mulheres lactantes que estavam a pelo menos 12 semanas pós-parto. A lactação apresentou pouca ou nenhuma influência na farmacocinética da pregabalina. A pregabalina foi excretada no leite materno com concentração média no estado de equilíbrio de aproximadamente 76% da concentração no plasma materno. A dose média diária estimada de pregabalina recebida pela criança pelo leite materno (assumindo um consumo médio de leite de 150 mL/kg/dia) foi 0,31 mg/kg/dia, a qual, em termos de mg/kg seria, aproximadamente, 7% da dose recebida pela mãe.

Dados de segurança pré-clínicos

Em estudos convencionais de segurança farmacológica em animais, a pregabalina foi bem tolerada nas doses clinicamente relevantes. Em estudos de toxicidade das doses repetidas em ratos e macacos, foram observados efeitos no SNC, incluindo hipoatividade, hiperatividade e ataxia. Foi comumente observado um aumento da incidência de atrofia da retina em ratos albinos com idade avançada após exposições prolongadas à pregabalina em doses ≥ 5 vezes a média de exposição humana na dose clínica máxima recomendada.

Teratogenicidade: a pregabalina não foi teratogênica em camundongos, ratos ou coelhos. A toxicidade fetal em ratos e coelhos ocorreu somente em exposições suficientemente acima da exposição humana. Em estudos de toxicidade pré e pós-natal, a pregabalina induziu toxicidade no desenvolvimento da cria em ratos, com exposições > 2 vezes a exposição máxima recomendada para humanos.

Mutagenicidade: a pregabalina não é genotóxica, baseando-se nos resultados de uma bateria de testes *in vitro* e *in vivo*.

Carcinogenicidade: estudos de carcinogenicidade de 2 anos com pregabalina foram realizados com ratos e camundongos. Nenhum tumor foi observado em ratos expostos a até 24 vezes o valor médio da exposição humana na dose clínica máxima recomendada de 600 mg/dia. Em camundongos, não houve aumento da incidência de tumores com exposições semelhantes à média da exposição humana, mas observou-se um aumento da incidência de hemangiossarcoma com altas exposições. O mecanismo não genotóxico da pregabalina de indução de formação de tumores em camundongos envolve alterações plaquetárias associadas à proliferação de células endoteliais. Estas alterações plaquetárias não estavam presentes em ratos ou humanos baseado em dados clínicos a curto prazo ou longo prazo limitado. Não há evidências sugerindo risco a humanos.

Em ratos jovens a toxicidade não diferiu qualitativamente da observada em ratos adultos. Entretanto, os ratos jovens foram mais sensíveis. Em exposições terapêuticas houve evidência de sinais clínicos de hiperatividade do SNC e bruxismo e algumas alterações no crescimento (supressão transitória do ganho de peso corporal). Foi observado efeito sobre o ciclo estral com 5 vezes a exposição terapêutica humana. Efeitos neurocomportamentais/cognitivos foram observados em ratos jovens 1-2 semanas após a exposição > 2 vezes (resposta acústica de sobressalto) ou > 5 vezes (aprendizado/memória) a exposição terapêutica humana. Resposta acústica de sobressalto reduzida foi observada

em ratos jovens, 1-2 semanas após exposição > 2 vezes a exposição terapêutica humana. Nove semanas após a exposição, este efeito não foi mais observado.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Prebictal® (pregabalina) é contraindicado a pacientes com hipersensibilidade conhecida à pregabalina ou a qualquer componente da fórmula.

Prebictal® é um medicamento classificado na categoria C de risco de gravidez. Portanto, este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Pacientes com problemas hereditários raros de intolerância a galactose, deficiência de lactase de Lapp ou má absorção de glicose-galactose não devem utilizar pregabalina.

Alguns pacientes diabéticos em tratamento com pregabalina que obtiverem ganho de peso podem necessitar de ajuste da medicação hipoglicêmica.

Houve relatos no período pós-comercialização de reações de hipersensibilidade, incluindo casos de angioedema. Prebictal® (pregabalina) deve ser descontinuado imediatamente se ocorrerem sintomas de angioedema, tais como edema facial, perioral ou da via aérea superior.

Reações adversas cutâneas graves, incluindo síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica, que podem ser de risco a vida ou fatais, foram relatadas raramente em associação com o tratamento com pregabalina. No momento da prescrição, os pacientes devem ser avisados sobre os sinais e sintomas e monitorados de perto quanto a reações cutâneas. Se surgirem sinais e sintomas sugestivos dessas reações, a pregabalina deve ser retirada imediatamente e um tratamento alternativo considerado (conforme apropriado).

O tratamento com pregabalina está associado com tontura e sonolência, que pode aumentar a ocorrência de acidentes (queda) na população idosa. Houve também relatos pós-comercialização de perda de consciência, confusão e dano mental. Portanto, pacientes devem ser alertados para ter cautela até que os efeitos potenciais de pregabalina sejam familiares.

Na experiência pós-comercialização, visão borrada transitória e outras alterações na acuidade visual foram reportadas por pacientes tratados com pregabalina. A descontinuação da pregabalina pode resultar na resolução ou melhora desses sintomas visuais.

Não há dados suficientes para a suspensão de medicamentos antiepiléticos concomitantes, uma vez que o controle das convulsões com pregabalina foi atingido na situação de uso concomitante com outra droga antiepilética e adoção de monoterapia com pregabalina.

Foram observados sintomas de retirada em alguns pacientes após a descontinuação do tratamento prolongado e de curto prazo com pregabalina. Os seguintes eventos foram mencionados: insônia, dor de cabeça, náusea, ansiedade, hiperidrose, diarreia, síndrome gripal, nervosismo, depressão, dor, convulsão e tontura (vide item 9. REAÇÕES ADVERSAS). O paciente deve ser informado sobre estes eventos no início do tratamento. As convulsões, incluindo estado epilético e convulsões do tipo grande mal, podem ocorrer durante o uso ou logo após a descontinuação de Prebictal®.

A pregabalina não é conhecida como sendo ativa em locais de receptores associados com abuso de drogas. Casos de mau uso, abuso e dependência foram relatados na base de dados de pós-comercialização. Como é o caso com qualquer droga ativa do SNC, deve-se avaliar cuidadosamente o histórico de pacientes quanto ao abuso de drogas e/ou distúrbios psiquiátricos. Deve-se ter cautela ao considerar o uso de pregabalina em pacientes que estão abusando de drogas ou possuem histórico prévio que possuem maior risco de abuso da pregabalina.

Os pacientes tratados com pregabalina devem ser observados quanto a sinais e sintomas de mau uso, abuso ou dependência da pregabalina (por exemplo, desenvolvimento de tolerância, aumento da dosagem e comportamento de procura de droga).

Embora os efeitos da descontinuação sobre a reversibilidade da insuficiência renal não tenham sido sistematicamente estudados, foi relatada melhora da função renal após a descontinuação ou redução da dose de pregabalina.

Embora não tenha sido identificada nenhuma relação causal entre a exposição à pregabalina e insuficiência cardíaca congestiva, houve relatos pós-comercialização de insuficiência cardíaca congestiva em alguns pacientes recebendo pregabalina. Em estudos de curto prazo com pacientes sem doença vascular periférica ou cardíaca clinicamente significante, não houve associação aparente entre edema periférico e complicações cardiovasculares tais como hipertensão ou insuficiência cardíaca congestiva. Devido aos dados limitados de pacientes com insuficiência cardíaca congestiva grave, pregabalina deve ser administrada com cautela nesses pacientes (vide item 9. REAÇÕES ADVERSAS).

Aconselha-se precaução quando se prescreve pregabalina concomitantemente com opioides devido ao risco de depressão do SNC. Em um estudo observacional de consumidores de opioides, os pacientes que tomaram pregabalina concomitantemente com um opioide tiveram um risco aumentado de morte relacionada com opioides comparativamente ao consumo de opioide isoladamente (odds ratio ajustada [aOR], 1,68 [IC 95%, 1,19 a 2,36]).

Houve notificações de depressão respiratória grave em relação ao uso de pregabalina. Pacientes com função respiratória comprometida, doença respiratória ou neurológica, insuficiência renal, uso concomitante de depressores do SNC e idosos podem ter maior risco de apresentar esta reação adversa grave. Podem ser necessários ajustes de doses nestes pacientes (vide item 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR).

A ideação e o comportamento suicida foram relatados em pacientes tratados com agentes antiepiléticos em diversas indicações. A metanálise de estudos randomizados e placebo-controlados de medicamentos antiepiléticos também mostrou um pequeno risco de aumento de ideação e comportamento suicida. O mecanismo deste fenômeno é desconhecido.
Foram observados casos de ideação e comportamento suicida em pacientes tratados com pregabalina na experiência pós-comercialização (vide item 9. REAÇÕES ADVERSAS). Um estudo epidemiológico usando um desenho de estudo autocontrolado (comparando períodos de tratamento com períodos sem tratamento em um indivíduo) mostrou evidências de um risco aumentado de novo início de comportamento suicida e morte por suicídio em pacientes tratados com pregabalina.

Os pacientes (e os cuidadores dos pacientes) devem ser aconselhados a procurar aconselhamento médico caso surjam sinais de ideação ou comportamento suicida. Os pacientes devem ser monitorados para sinais de ideação e comportamento suicida e, o tratamento apropriado deve ser considerado. A descontinuação do tratamento com pregabalina deve ser considerada em caso de ideação e comportamento suicida.

Foram relatados casos de encefalopatia, principalmente em pacientes com condições de base que facilitem a precipitação do quadro.

Uso durante a gravidez
Há uma quantidade limitada de dados sobre o uso de pregabalina em mulheres grávidas.

Os dados de um estudo observacional, que incluiu mais de 2.700 gestações expostas à pregabalina com base em dados coletados rotineiramente de registros médicos e administrativos na Dinamarca, Finlândia, Noruega e Suécia, não sugerem riscos substancialmente aumentados de grandes malformações congênitas, resultados adversos do nascimento, ou resultados anormais de desenvolvimento neurológico pós-natal em gestações expostas a pregabalina.

Malformações congênitas maiores

As razões de prevalência ajustadas (aPRs) e intervalos de confiança de 95% (IC) na meta-análise padrão para exposição à monoterapia com pregabalina no primeiro trimestre *vs.* não exposto a medicamentos antiepilépticos foi de 1,13 (0,96-1,33).

Resultados de desenvolvimento neurológico no nascimento e pós-natal

Não houve achados estatisticamente significativos para natimorto, baixo peso ao nascer, nascimento prematuro, pequeno para a idade gestacional, baixo índice de Apgar e microcefalia.

Na população pediátrica exposta *in utero*, o estudo não forneceu evidências de um risco aumentado para transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH), transtornos do espectro do autismo (TEA) e deficiência intelectual.

Estudos em animais mostraram toxicidade reprodutiva (vide item 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - Dados de segurança pré-clínicos). Prebictal® não deve ser utilizado durante a gravidez, a menos que o benefício à mãe justifique claramente o risco potencial ao feto. Métodos contraceptivos eficazes devem ser utilizados por mulheres com potencial de engravidar.

Prebictal® é um medicamento classificado na categoria C de risco na gravidez. Portanto, este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Uso durante a lactação

A pregabalina é excretada no leite de mães lactantes (vide item 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS – Propriedades farmacocinéticas). Como a segurança da pregabalina em lactentes é desconhecida, não é recomendada a amamentação durante o tratamento com Prebictal®. Deve ser tomada uma decisão entre descontinuar a amamentação ou descontinuar o tratamento com Prebictal®, levando em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício do tratamento para a mulher.

Uso contraindicado no aleitamento ou na doação de leite humano. Este medicamento é contraindicado durante o aleitamento ou doação de leite, pois é excretado no leite humano e pode causar reações indesejáveis no bebê. Seu médico ou cirurgião-dentista deve apresentar alternativas para o seu tratamento ou para a alimentação do bebê.

Mulheres com potencial para engravidar/contracepção

O uso de pregabalina no primeiro trimestre da gravidez pode causar defeitos congênitos graves no feto. A pregabalina não deve ser utilizada durante a gravidez, a menos que o benefício à mãe justifique claramente o risco potencial ao feto. As mulheres com potencial para engravidar devem utilizar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento.

Efeitos sobre a habilidade de dirigir e operar máquinas

A pregabalina pode causar tontura e sonolência que, portanto, podem prejudicar a habilidade de dirigir e operar máquinas. Os pacientes devem ser aconselhados a não dirigir, operar máquinas complexas, ou se engajar em outras atividades potencialmente perigosas até que se saiba se este medicamento afeta a sua capacidade de executar tais atividades.

Oriente seu paciente a não dirigir veículos ou operar máquinas durante o tratamento com Prebictal®, pois sua habilidade e capacidade de reação podem estar prejudicadas.

O uso deste medicamento pode causar tontura, desmaios ou perda da consciência, expondo o paciente a quedas ou acidentes.

Atenção: Contém lactose (tipo de açúcar) abaixo de 0,25g/cápsula dura e o corante dióxido de titânio. Prebictal® 75 mg contém os corantes óxido de ferro preto, óxido de ferro vermelho e óxido de ferro.

Este medicamento não deve ser usado por pessoas com síndrome de má-absorção de glicose-galactose.

Informe a seu paciente que a doação de sangue é absolutamente contraindicada durante o tratamento com pregabalina devido ao dano que esse medicamento pode causar ao receptor.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

A pregabalina provavelmente não produzirá, nem estará sujeita, a interações farmacocinéticas, uma vez que é predominantemente excretada na urina na forma inalterada, sofre metabolismo desprezível em humanos (< 2% de uma dose recuperada na urina como metabólitos), não inibe o metabolismo de fármacos *in vitro* e nem se liga a proteínas plasmáticas.

Do mesmo modo, em estudos *in vivo*, nenhuma interação farmacocinética clinicamente relevante foi observada entre a pregabalina e a fenitoína, carbamazepina, ácido valproico, lamotrigina, gabapentina, lorazepam, oxicodona ou etanol. Além disso, a análise farmacocinética populacional indicou que hipoglicemiantes orais, diuréticos, insulina, fenobarbital, tiagabina e topiramato, não tiveram efeito clinicamente significativo sobre o *clearance* da pregabalina.

A coadministração de pregabalina com os contraceptivos orais noretisterona e/ou etinilestradiol não influencia a farmacocinética de qualquer um dos agentes no estado de equilíbrio. A pregabalina pode potencializar os efeitos do etanol e lorazepam.

Em estudos clínicos controlados, doses orais múltiplas de pregabalina coadministrada com oxicodona, lorazepam ou etanol não resultaram em efeitos clinicamente importantes sobre a respiração. A pregabalina parece ter efeito aditivo no prejuízo da função cognitiva e coordenação motora grosseira causado pela oxicodona.

Em experiência pós-comercialização, houve relatos de insuficiência respiratória, coma e morte em pacientes sob tratamento com pregabalina e outros medicamentos depressores do SNC, inclusive em pacientes que abusam da substância. Há relatos pós-comercialização de eventos relacionados à redução da motilidade do trato gastrintestinal inferior (por ex., obstrução intestinal, íleo paralítico, constipação) quando a pregabalina foi coadministrada com medicamentos que têm o potencial para produzir constipação, tais como analgésicos opioides.

Não foram conduzidos estudos de interação farmacodinâmica específica em voluntários idosos.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Prebictal® (pregabalina) apresenta prazo de validade de 24 meses a partir da data de fabricação, devendo ser armazenado em temperatura ambiente (de 15°C a 30ºC), protegido da luz e umidade.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

Características físicas e organolépticas

A cápsula dura de Prebictal® 75 mg é de cor vermelha e branca contendo um granulado de coloração branca.

A cápsula dura de Prebictal® 150 mg é de cor branca contendo um granulado de coloração branca.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Prebictal® (pregabalina) deve ser utilizado por via oral, com ou sem alimentos.

A dose é de 150 a 600 mg/dia divididas em duas ou três doses, Prebictal® deve ser tomado com ou sem alimentos.

Cada cápsula dura de Prebictal® de 75 mg ou 150 mg contém 75 mg ou 150 mg de pregabalina, respectivamente.

Dor Neuropática

A dose inicial recomendada de Prebictal® é de 75 mg duas vezes ao dia (150 mg/dia). Em estudos clínicos, a eficácia da pregabalina foi demonstrada em pacientes que receberam uma faixa de 150 a 600 mg/dia. Para a maioria dos pacientes, 150 mg duas vezes ao dia é a dose ideal. A eficácia da pregabalina foi demonstrada na primeira semana. Entretanto, com base na resposta individual e na tolerabilidade do paciente, a dose poderá ser aumentada para 150 mg duas vezes ao dia após um intervalo de 3 a 7 dias e, se necessário, até uma dose máxima de 300 mg duas vezes ao dia após mais uma semana.

Epilepsia

A dose inicial recomendada de Prebictal® é de 75 mg duas vezes ao dia (150 mg/dia), com ou sem alimentos. Em estudos clínicos, a eficácia de pregabalina foi demonstrada em pacientes que receberam uma faixa de 150 a 600 mg/dia. A eficácia de pregabalina foi demonstrada já na semana 1. Entretanto, com base na resposta e tolerabilidade individuais do paciente, a dose poderá ser aumentada para 150 mg duas vezes ao dia após uma semana. A dose máxima de 300 mg duas vezes ao dia pode ser atingida após mais uma semana.

Não é necessário monitorar as concentrações plasmáticas de pregabalina para otimizar a terapia com tal agente. A pregabalina não altera as concentrações plasmáticas de outros medicamentos anticonvulsivantes frequentemente utilizados. Do mesmo modo, medicamentos anticonvulsivantes frequentemente usados não alteram as concentrações plasmáticas da pregabalina (vide item 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS).

Transtorno de Ansiedade Generalizada (TAG)

A dose varia de 150 a 600 mg/dia, divididas em duas ou três doses. A necessidade para o tratamento deve ser reavaliada regularmente.

A dose inicial eficaz recomendada de Prebictal® é de 75 mg duas vezes ao dia (150 mg/dia) com ou sem alimentos. Em estudos clínicos, a eficácia de pregabalina foi demonstrada em pacientes que receberam uma faixa de 150 a 600 mg/dia. Com base na resposta e tolerabilidade individuais do paciente, a dose pode ser aumentada para 300 mg ao dia após uma semana. Depois de mais uma semana a dose pode ser aumentada para 450 mg ao dia. A dose máxima de 600 mg ao dia pode ser atingida após mais uma semana.

Fibromialgia

A dose recomendada de Prebictal® é de 300 a 450 mg/dia para a maioria dos pacientes, divididas em duas doses. Alguns pacientes podem obter benefícios adicionais com 600 mg por dia. A dose deve ser iniciada com 75 mg duas vezes ao dia (150 mg/dia) e pode ser aumentada para 150 mg duas vezes ao dia (300 mg/dia) em uma semana baseado na eficácia e tolerabilidade. Pacientes que não experimentaram benefícios suficientes com uma dose de 300 mg/dia podem ter a dose aumentada para 225 mg duas vezes ao dia (450 mg/dia). Se necessário, em alguns pacientes, baseado na resposta e tolerabilidade individual, a dose pode ser aumentada até o máximo de 600 mg/dia após uma semana adicional.

Descontinuação do tratamento

Se Prebictal® for descontinuado, recomenda-se que isto seja feito gradualmente durante, no mínimo, uma semana.

Uso em pacientes com insuficiência renal

A redução da dosagem em pacientes com a função renal comprometida deve ser individualizada de acordo com o *clearance* de creatinina (CL_{cr}) (vide item 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - Propriedades Farmacocinéticas – Farmacocinética em Grupos Especiais de Pacientes - Insuficiência Renal), conforme indicado na Tabela 1, utilizando a seguinte fórmula:

$$CL_{cr}\ (mL/min) = \frac{[140 - \text{idade (anos)}] \times \text{peso (kg)}}{72 \times \text{creatinina sérica (mg/dL)}}\ (\times 0{,}85 \text{ para mulheres})$$

Para pacientes submetidos à hemodiálise, a dose diária de Prebictal® deve ser ajustada com base na função renal. Além da dose diária, uma dose suplementar deve ser administrada imediatamente após cada tratamento de 4 horas de hemodiálise (vide Tabela 1).

Tabela 1. Ajuste da dose de Prebictal® baseado na função renal

Dose diária total de Prebictal® (1)			
***Clearance* de creatinina (CL_{cr}) (mL/min)**	**Dose inicial (mg/dia)**	**Dose máxima (mg/dia)**	**Regime terapêutico**
≥ 60	150	600	2 ou 3 vezes ao dia
≥ 30 - < 60	75	300	2 ou 3 vezes ao dia
≥ 15 - < 30	25 - 50	150	1 ou 2 vezes ao dia
< 15	25	75	1 vez ao dia
Dosagem complementar após hemodiálise (mg)			
	25	100	Dose única (2)

(1) A dose diária total (mg/dia) deve ser dividida conforme indicado pelo regime terapêutico para resultar em mg/dose;
(2) Dose suplementar é uma dose única adicional.

Uso em pacientes com insuficiência hepática

Nenhum ajuste de dose é necessário para pacientes com insuficiência hepática (vide item 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - Propriedades Farmacocinéticas – Farmacocinética em Grupos Especiais de Pacientes – Insuficiência Hepática).

Uso em crianças e adolescentes (12 a 17 anos de idade)

A segurança e a eficácia de pregabalina em pacientes pediátricos abaixo de 12 anos de idade ainda não foram estabelecidas. A segurança e eficácia da substância pregabalina não foram estabelecidas em pacientes adolescentes (12 a 17 anos) para as indicações aprovadas (incluindo epilepsia).
O uso em crianças não é recomendado (vide item 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - Dados de Segurança Pré-Clínicos).

Uso em pacientes idosos (acima de 65 anos de idade)

Pacientes idosos podem necessitar de redução da dose de Prebictal® devido à diminuição da função renal (vide item 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - Propriedades Farmacocinéticas – Farmacocinética em Grupos Especiais de Pacientes – Idosos (mais de 65 anos de idade)).

Dose omitida

Caso o paciente esqueça de tomar Prebictal® no horário estabelecido, deve tomá-lo assim que lembrar. Entretanto, se já estiver perto do horário de tomar a próxima dose, deve desconsiderar a dose esquecida e tomar a próxima. Neste caso, o paciente não deve tomar a dose duplicada para compensar doses esquecidas.
O esquecimento de dose pode comprometer a eficácia do tratamento.
Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

O programa clínico de pregabalina envolveu mais de 12.000 pacientes expostos à pregabalina, dos quais mais de 7.000 participaram de estudos duplo-cegos, placebo-controlados. As reações adversas mais frequentemente notificadas foram tontura e sonolência. As reações adversas foram, em geral, de intensidade leve a moderada. Em todos os estudos controlados, o índice de descontinuação devido a eventos adversos foi de 14% para pacientes recebendo pregabalina e de 5% para pacientes recebendo placebo. As reações adversas mais comuns que resultaram em descontinuação nos grupos de tratamento com pregabalina foram tontura e sonolência.

Reações adversas selecionadas que foram relacionadas ao tratamento em uma análise conjunta de ensaios clínicos estão listadas na tabela abaixo por Classe de Sistema de Órgãos (SOC). A frequência desses termos tem se baseado em todas as causalidades das reações adversas no conjunto de dados do ensaio clínico (muito comuns (≥1/10), comuns (≥1/100 e <1/10), incomuns (≥1/1.000 e <1/100) e raras (<1/1.000). As reações adversas listadas poderão estar associadas a doenças subjacentes e/ou medicamentos concomitantes.

Classificação por Sistema de Órgãos Reações Adversas ao Medicamento	
Infecções e infestações	
Comuns	Nasofaringite
Sangue e sistema linfático	
Incomuns	Neutropenia
Metabólicos e nutricionais	
Comuns	Aumento de apetite
Incomuns	Anorexia, hipoglicemia
Psiquiátricos	
Comuns	Humor eufórico, confusão, irritabilidade, depressão, desorientação, insônia, diminuição da libido
Incomuns	Alucinações, inquietação, agitação, humor deprimido, humor elevado, mudanças de humor, despersonalização, sonhos anormais, dificuldade de encontrar palavras, aumento da libido, anorgasmia
Raros	Crise de pânico, desinibição, apatia
Sistema nervoso	
Muito comuns	Tontura, sonolência
Comuns	Ataxia, coordenação anormal, tremores, disartria, amnésia, dificuldade de memória, distúrbios de atenção, parestesia, hipoestesia, sedação, transtorno de equilíbrio, letargia
Incomuns	Síncope, mioclonia, hiperatividade psicomotora, discinesia, hipotensão postural, tremor de intenção, nistagmo, transtornos cognitivos, transtornos de fala, hiporreflexia, hiperestesia, sensação de queimação
Raros	Estupor, parosmia, hipocinesia, ageusia, disgrafia
Oftalmológicos	
Comuns	Visão turva, diplopia
Incomuns	Perda de visão periférica, alteração visual, inchaço ocular, deficiência no campo visual, redução da acuidade visual, dor ocular, astenopia, fotopsia, olhos secos, aumento do lacrimejamento, irritação ocular
Raros	Oscilopsia, percepção visual de profundidade alterada, midríase, estrabismo, brilho visual
Auditivos e de labirinto	
Comuns	Vertigem
Incomuns	Hiperacusia
Cardíacos	
Incomuns	Taquicardia, bloqueio atrioventricular de primeiro grau, bradicardia sinusial
Raros	Taquicardia sinusal, arritmia sinusal
Vasculares	
Incomuns	Hipotensão arterial, hipertensão arterial, ondas de calor, rubores, frio nas extremidades
Respiratórios, torácicos e mediastinais	
Incomuns	Dispneia, epistaxe, tosse, congestão nasal, rinite, ronco
Raros	Aperto na garganta, secura nasal
Desconhecido	Depressão respiratória
Gastrointestinais	
Comuns	Vômitos, constipação, flatulência, distensão abdominal, boca seca
Incomuns	Refluxo gastresofágico, hipersecreção salivar, hipoestesia oral

Raros	Ascite, pancreatite, disfagia

Pele e tecido subcutâneo	
Incomuns	Erupções cutâneas papulares (*rash*), urticária, sudorese
Raros	Suor frio
Musculoesqueléticos e tecido subcutâneo	
Comuns	Cãibra muscular, artralgia, dor lombar, dor nos membros, espasmo cervical
Incomuns	Inchaço articular, mialgia, espasmo muscular, dor cervical, rigidez muscular
Raros	Rabdomiólise
Renais e urinários	
Incomuns	Incontinência urinária, disúria
Raros	Insuficiência renal, oligúria
Sistema reprodutor e mama	
Incomuns	Disfunção erétil, disfunção sexual, retardo na ejaculação, dismenorreia
Raros	Dor mamária, amenorreia, secreção de mama, ginecomastia
Gerais	
Comuns	Edema periférico, edema, marcha anormal, quedas, sensação de embriaguez, sensação anormal, fadiga
Incomuns	Edema generalizado, aperto no peito, dor, pirexia, sede, calafrio, astenia

Exames laboratoriais	
Comuns	Aumento de peso
Incomuns	Elevação de creatina fosfoquinase sanguínea, elevação de alanina aminotransferase, elevação de aspartato aminotransferase, elevação da glicose sanguínea, diminuição da contagem de plaquetas, diminuição do potássio sanguíneo, diminuição de peso
Raros	Diminuição de leucócitos, elevação da creatinina sanguínea

As seguintes reações adversas foram relatadas durante a pós-comercialização:

Distúrbios do sistema imune: Incomuns: hipersensibilidade; Raros: angioedema, reação alérgica.

Distúrbios do sistema nervoso: Muito comuns: dor de cabeça; Incomuns: perda de consciência, prejuízo cognitivo.

Distúrbios oftalmológicos: Raros: ceratite. §

Distúrbios cardíacos: Raros: insuficiência cardíaca congestiva.

Distúrbios respiratório, torácico e mediastinal: Raros: edema pulmonar. §

Distúrbios gastrointestinais: Comuns: náusea, diarreia; Raros: edema da língua.

Distúrbios de pele e tecido subcutâneo: Incomuns: inchaço da face, prurido; Raros: Síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica.

Distúrbios renais e urinários: Raros: retenção urinária.

Distúrbios do sistema reprodutor e mamas: Raros: ginecomastia §

Distúrbios gerais: Incomuns: mal-estar.

Distúrbios psiquiátricos: Incomuns: agressividade; Raros: comportamento suicida, ideação suicida.

§ Estimativa de frequência de reação adversa do medicamento feita usando a "Regra de três".

Idosos (acima de 65 anos de idade)

Num total de 998 pacientes idosos, não foram observadas diferenças quanto à segurança geral, em comparação aos pacientes com menos de 65 anos de idade.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Em superdoses de até 15 g, nenhuma reação adversa inesperada foi notificada.

Em experiência pós-comercialização, os eventos adversos mais comumente relatados quando houve superdosagem de pregabalina incluem distúrbios afetivos, sonolência, estado de confusão, depressão, agitação e inquietação.
Convulsões também foram relatadas.
O tratamento da superdose com pregabalina deve incluir medidas gerais de suporte, podendo ser necessária hemodiálise (vide item 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR – Tabela 1).

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

Registro: 1.2214.0082

Registrado e produzido por:
Adium S.A.
Rodovia Vereador Abel Fabrício Dias, 3.400
Pindamonhangaba – SP
CNPJ 55.980.684/0001-27

SAC: 0800 016 6575
www.adium.com.br

VENDA SOB PRESCRIÇÃO COM RETENÇÃO DE RECEITA.

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 22/01/2026.

VPS 0033/09