

Prefiss[®]

Farmoquímica S/A
Cápsula Dura
75mg e 150mg

BULA PROFISSIONAL DA SAÚDE**PREFISS®****Pregabalina****IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO****APRESENTAÇÕES:**

Cápsulas Duras de 75 mg – pregabalina - embalagens contendo 10 e 30 cápsulas duras.

Cápsulas Duras de 150 mg – pregabalina - embalagens contendo 30 cápsulas duras.

USO ORAL**USO ADULTO****Composição**

Cada cápsula dura de Prefiss® contém: pregabalina 75mg

Excipientes q.s.p 1 cápsula dura

Excipientes: amido e talco.

Cada cápsula dura de Prefiss® contém: pregabalina 150mg

Excipientes q.s.p 1 cápsula dura

Excipientes: amido e talco.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**1. INDICAÇÕES**

Prefiss® é indicado para:

- Dor Neuropática

O medicamento Prefiss® cápsulas duras é indicado para o tratamento da dor neuropática em adultos.

- Epilepsia

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

- Transtorno de Ansiedade Generalizada (TAG)

O medicamento Prefiss® é indicado para o tratamento do Transtorno de Ansiedade Generalizada (TAG) em adultos.

- Fibromialgia

O medicamento Prefiss® 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.

Prefiss®_AR000325_Bula Profissional da Saúde

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 Prefiss® 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 Prefiss® e 18% dos pacientes tratados com placebo. Para os pacientes que apresentaram sonolência as taxas de resposta foram 48% para Prefiss® e 16% para placebo.

Epilepsia

Prefiss® 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 Prefiss® 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. Doserresponse trial of pregabalin adjunctive therapy in patients with partial seizures. *Neurology*; v. 60 (10): p. 1631-7, 2003.

Transtorno de Ansiedade Generalizada (TAG)

Prefiss® 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 e 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 Prefiss® 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, double-blind 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 Prefiss® foi estudada em 5 estudos controlados com placebo, três de 12 semanas de duração de dose fixa, uma de 7 semanas de duração de dose fixa e um estudo de 6 meses demonstrando a eficácia a longo prazo. O tratamento com Prefiss® 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 Prefiss® experimentaram 30% ou mais do alívio da escala da dor comparado a 28% dos pacientes tratados com placebo; 23% dos pacientes tratados experimentaram melhora 50% ou mais na escala da dor comparado com 15% dos pacientes tratados com placebo.

Prefiss® produziu taxas significativamente superiores de avaliação global, através da escala de Impressão de Mudança Global do Paciente (PGIC) nos três estudos de dose fixa 12 semanas, comparado com pacientes tratados com placebo (41% dos pacientes sentiram muito melhor ou melhor com Prefiss® contra 29% com placebo). Conforme medido através do Questionário de Impacto da Fibromialgia (FIQ), Prefiss® 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 Prefiss® produziu melhora significantes em relatos de resultado de sono de pacientes nos 4 estudos de dose fixa conforme medido pelo *Medical Outcomes Study Sleep Scale (MOS-SS)* sub-escala de perturbação do sono, MOS-SS o índice de problemas global 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 sub-escala do distúrbio do sono) foram mantidos para os pacientes tratados com Prefiss® por período significativamente mais longo comparado com pacientes tratados com placebo.

Prefiss® 600 mg/dia mostrou uma melhora adicional em pacientes que relataram problemas no sono em comparação com 300 e 450 mg/dia; efeitos médio 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):

p.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.

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

Farmacodinâmica

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 Prefiss® liga-se a uma subunidade proteica auxiliar ($\alpha_2 - \delta$) dos canais de cálcio voltagem-dependentes no sistema nervoso central.

Evidências de modelos experimentais em animais, com indução de lesão nervosa, demonstram que a Prefiss® 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.

Farmacocinética

A farmacocinética do Prefiss® no estado de equilíbrio é semelhante em voluntários saudáveis, pacientes com epilepsia recebendo antiepiléticos e em pacientes com dor crônica.

Absorção

Prefiss® 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 do Prefiss® foi estimada em $\geq 90\%$, sendo independente da dose. Após repetidas administrações, o estado de equilíbrio é alcançado dentro de 24 a 48 horas. O índice de absorção do Prefiss® é reduzido quando administrado com alimentos, resultando numa diminuição da $C_{\text{máx}}$ de aproximadamente 25- 30% e retardo do $T_{\text{máx}}$ em aproximadamente 2,5 horas. Entretanto, a administração de Prefiss® com alimentos não apresenta efeito clinicamente significativo sobre o grau de absorção deste medicamento.

Distribuição

Em estudos pré-clínicos, observou-se que Prefiss® 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. Prefiss® não se liga a proteínas plasmáticas.

Metabolismo

Prefiss® 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

Prefiss® 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

Prefiss®_AR000325_Bula Profissional da Saúde

A farmacocinética do Prefiss® 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 idade. Pode ser necessária redução na 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 Prefiss® 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

Prefiss® 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

Prefiss® não é genotóxico, baseando-se nos resultados de uma bateria de testes *in vitro* e *in vivo*.

Carcinogenicidade

Estudos de carcinogenicidade de 2 anos com Prefiss® foram realizados com ratos e camundongos. Nenhum Prefiss®_AR000325_Bula Profissional da Saúde

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 a média da exposição humana, mas observou-se um aumento da incidência de hemangiossarcoma com altas exposições. O mecanismo não genotóxico do Prefiss® 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 em 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

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

Prefiss® 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 Prefiss®.

Alguns pacientes diabéticos sob tratamento com Prefiss® 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. Prefiss® deve ser descontinuada 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 Prefiss®. 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, Prefiss® deve ser retirado imediatamente e um tratamento alternativo considerado (conforme apropriado).

O tratamento com Prefiss® 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 Prefiss® sejam familiares.

Na experiência pós-comercialização, visão borrada transitória e outras alterações na acuidade visual foram reportadas por pacientes tratados com Prefiss®. A descontinuação do Prefiss® 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 Prefiss® 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 Prefiss®. Os seguintes eventos foram mencionados: insônia, dor de cabeça, náusea, ansiedade, hiper-hidrose, 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 Prefiss®.

Prefiss® não é conhecido como sendo ativa em locais de receptores associados com drogas de abuso. 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 Prefiss® em pacientes que estão abusando de drogas ou possuem histórico prévio que possuem maior risco de abuso do Prefiss®.

Os pacientes tratados com Prefiss® devem ser observados quanto a sinais e sintomas de mau uso, abuso ou dependência do Prefiss® (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 Prefiss®.

Embora não tenha sido identificada nenhuma relação causal entre a exposição ao Prefiss® e insuficiência cardíaca congestiva, houve relatos pós-comercialização de insuficiência cardíaca congestiva em alguns pacientes recebendo Prefiss®. Em estudos de curto prazo com pacientes sem doença vascular periférica ou cardíaca clinicamente significativa, 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, Prefiss® deve ser administrado com cautela nesses pacientes. (vide Item 9. Reações Adversas).

Aconselha-se precaução quando se prescreve Prefiss® concomitantemente com opioides devido ao risco de depressão do SNC. Num estudo observacional de consumidores de opioides, os pacientes que tomaram Prefiss® 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 Prefiss®. Pacientes com função respiratória comprometida, doença respiratória ou neurológica, insuficiência renal, uso concomitante de depressores do SNC e idosos podem estar em maior risco de apresentar esta reação adversa grave. Podem ser necessários ajustes de dose nestes pacientes (vide item 8. Posologia e Modo de Usar).

Suicídio/ideias suicidas ou piora clínica

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 Prefiss® 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 Prefiss®.

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 Prefiss® 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 Prefiss® em mulheres grávidas.

Os dados de um estudo observacional, que incluiu mais de 2.700 gestações expostas ao Prefiss® 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 ao Prefiss®.

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 Prefiss® no primeiro trimestre vs. não exposto a medicamentos antiepiléticos 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). Prefiss® 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.

Prefiss® 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.

Uso durante a Lactação

Prefiss® 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 Prefiss®. Deve ser tomada uma decisão entre descontinuar a amamentação ou descontinuar o tratamento com Prefiss®, levando em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício do tratamento para a mulher.

Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano: O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista.

Mulheres com potencial para engravidar / contracepção

O uso de Prefiss® 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

Prefiss® 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.

Orientar seu paciente a não dirigir veículos ou operar máquinas durante o tratamento com Prefiss®, 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.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Prefiss® 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 Prefiss® 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 Prefiss® 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 de Prefiss® 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 gastrointestinal 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

O medicamento Prefiss® deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C), protegida da luz e umidade e pode ser utilizada por 24 meses a partir da data de fabricação.

**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.**

Características físicas:

- **Cápsulas Gelatinosas de Prefiss® 75 mg:** Cápsula gelatinosa dura com corpo branco e tampa alaranjado, com impressão “Z” na tampa e “12” no corpo, contendo pó branco a quase branco.
- **Cápsulas Gelatinosas de Prefiss® 150 mg::** Cápsula gelatinosa dura com corpo branco e tampa branca, com impressão “Z” na tampa e “14” no corpo, contendo pó branco a quase branco.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Prefiss® deve ser ingerida com ou sem alimentos.

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

Dor Neuropática

A dose inicial recomendada de Prefiss® é de 75 mg duas vezes ao dia (150 mg/dia). Em estudos clínicos, a eficácia da Prefiss® 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 Prefiss®_AR000325_Bula Profissional da Saúde

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 Prefiss® é de 75 mg duas vezes ao dia (150 mg/dia), com ou sem alimentos. Em estudos clínicos, a eficácia de Prefiss® foi demonstrada em pacientes que receberam uma faixa de 150 a 600 mg/dia. A eficácia de Prefiss® 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 1 semana. A dose máxima de 300 mg duas vezes ao dia pode ser atingida após mais 1 semana. Não é necessário monitorar as concentrações plasmáticas de Prefiss® para otimizar a terapia com tal agente.

Prefiss® não altera as concentrações plasmáticas de outros medicamentos anticonvulsivantes frequentemente utilizados. Do mesmo modo, medicamentos anticonvulsivantes frequentemente usados não alteram as concentrações plasmáticas do Prefiss® (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 Prefiss® é de 75 mg duas vezes ao dia (150 mg/dia), com ou sem alimentos. Em estudos clínicos, a eficácia de Prefiss® 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 1 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 1 semana.

Fibromialgia

A dose recomendada de Prefiss® 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 Prefiss® for descontinuado, recomenda-se que isto seja feito gradualmente durante, no mínimo, 1 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:

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

para mulheres)

Para pacientes submetidos à hemodiálise, a dose diária de Prefiss® deve ser ajustada com base na função renal.

Além da dose diária, uma dose suplementar deve ser administrada imediatamente após cada Prefiss®_AR000325_Bula Profissional da Saúde

tratamento de 4 horas de hemodiálise (vide Tabela 1).

Tabela 1. Ajuste da dose de Prefiss® baseado na Função Renal

<i>Clearance de creatinina (CL_{cr}) (mL/min)</i>	Dose diária total de Prefiss® (1)		Regime terapêutico
	Dose inicial (mg/dia)	Dose máxima (mg/dia)	
≥ 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 criança e adolescentes (12 a 17 anos de idade)

A segurança e a eficácia de Prefiss® 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 Prefiss® 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-se de tomar Prefiss® 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 pode ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

O programa clínico de Prefiss® 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 Prefiss® e de 5% para pacientes recebendo placebo. As reações adversas mais comuns que resultaram em descontinuação nos grupos de tratamento com Prefiss® 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 ($\geq 1/10$), comuns ($\geq 1/100$, $< 1/10$), incomuns ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$) e raras ($< 1/1.000$).

As reações adversas listadas poderão estar associadas a doenças subjacentes e/ou medicamentos concomitantes.

Classe de 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. Crise de pânico, desinibição, apatia.
Raros	
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 da fala, hiporreflexia, hiperestesia, sensação de queimação. Estupor, parosmia, hipocinesia, ageusia, disgrafia.
Raros	
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, midriase, estrabismo, brilho visual.
Auditivos e de labirinto	
Comuns	Vertigem.
Incomuns	Hiperacusia.
Cardíacos	
Incomuns	Taquicardia, bloqueio atrioventricular de primeiro grau, bradicardia sinusal. Taquicardia sinusal, arritmia sinusal.
Raros	
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	

Desconhecido	Aperto na garganta, secura nasal. Depressão respiratória
Gastrintestinais	
Comuns	
Incomuns	Vômitos, constipação, flatulência, distensão abdominal, boca seca. Refluxo gastresofágico,
Raros	hipersecreção salivar, hipoestesia oral.
Pele e tecido subcutâneo	Ascite, pancreatite, disfagia.
Incomuns	
Raros	
Musculoesqueléticos e tecido conjuntivo	Erupções cutâneas papulares (<i>rash</i>), urticária, sudorese. Suor frio.
Comuns	
Incomuns	Cãibra muscular, artralgia, dor lombar, dor nos membros, espasmo cervical. Inchaço articular, mialgia, espasmo muscular, dor cervical, rigidez muscular. Rabdomiólise.
Raros	
Renais e urinários	
Incomuns	
Raros	Incontinência urinária, disúria. Insuficiência renal, oligúria.
Sistema reprodutor e mama	
Incomuns	
Raros	
Gerais	
Comuns	Disfunção erétil, disfunção sexual, retardo na ejaculação, dismenorreia. Dor mamária, amenorreia, secreção de mama, ginecomastia.
Incomuns	
Exames laboratoriais	
Comuns	Edema periférico, edema, marcha anormal, quedas, sensação de embriaguez, sensação anormal, fadiga.
Incomuns	Edema generalizado, aperto no peito, dor, pirexia, sede, calafrio, astenia.
Raros	Aumento de peso. 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. 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 gastrintestinais: 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 a segurança geral, em comparação aos pacientes com menos de 65 anos de idade.

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

Prefiss®_AR000325_Bula Profissional da Saúde

10. SUPERDOSE

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

Em experiência pós-comercialização, os eventos adversos mais comumente relatados quando houve superdose de Prefiss® incluem distúrbios afetivos, sonolência, estado de confusão, depressão, agitação e inquietação. Convulsões também foram relatadas.

O tratamento da superdose com Prefiss® 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: 1.0390.0236

Farm. Resp.:

Dra. Marcia Weiss I. Campos

CRF-RJ n° 4499

Importado e Registrado por:

FARMOQUÍMICA S/A

Av. José Silva de Azevedo Neto, 200, Bloco 1,

1º andar, Barra da Tijuca

Rio de Janeiro – RJ

CEP: 22775-056

CNPJ: 33.349.473/0001-58



Produzido por:

AUROBINDO PHARMA LIMITED

Jedcherla, Telangana – Índia

OU

AUROBINDO PHARMA LIMITED

Anakapalli, Andhra Pradesh - Índia



Prefiss®_AR000325_Bula Profissional da Saúde

Esta bula foi atualizada conforme bula padrão aprovada pela ANVISA em 22/01/2026.

Histórico de alteração para a bula

Dados da Submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data do expediente	Nº Do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de Bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
Emitido após submissão	Emitido após submissão	10457 - SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	NA	VP/VPS	75 MG CAP DURA CT BL AL PLAS PVC TRANS X 14 75 MG CAP DURA CT BL AL PLAS PVC TRANS X 28 75 MG CAP DURA CT BL AL PLAS PVC TRANS X 30 75 MG CAP DURA CT BL AL PLAS PVC TRANS X 210 75 MG CAP DURA CT BL AL PLAS PVC TRANS X 420 150 MG CAP DURA CT BL AL PLAS PVC TRANS X 14 150 MG CAP DURA CT BL AL PLAS PVC TRANS X 28 150 MG CAP DURA CT BL AL PLAS PVC TRANS X 30 150 MG CAP DURA CT BL AL PLAS PVC TRANS X 210 150 MG CAP DURA CT BL AL PLAS PVC TRANS X 420