

Monografía
Proleptol[®]
 *pregabalina*



Medley.

Monografia Proleptol®

Medley

APRESENTAÇÃO

Cápsulas de 75 mg: embalagem com 30 cápsulas.

USO ORAL. USO ADULTO ACIMA DE 18 ANOS.

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

Ação esperada: é indicado para tratamento da dor neuropática (dor devida à lesão e/ou ao mau funcionamento dos nervos e/ou do sistema nervoso). Em adultos, como terapia adjunta das crises epilépticas parciais (convulsões), com ou sem generalização secundária; tratamento do transtorno de ansiedade generalizada (TAG); controle de fibromialgia (doença caracterizada por dor crônica em várias partes do corpo, cansaço e alterações do sono).

Armazenamento e validade: o produto deve ser armazenado em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C), protegido da umidade. Validade de 24 meses após a data de fabricação.

Gravidez e lactação: não deve ser utilizado por mulheres grávidas, sem orientação médica ou do cirurgião dentista. Categoria de risco na gravidez: C.

Administração: deve ser utilizado via oral (engolir), com ou sem alimentos. As doses recomendadas são: (1) dor neuropática, TAG e epilepsia – 150 mg a 600 mg por dia, divididos em duas doses; (2) fibromialgia: 150 mg a 450 mg por dia, divididos em duas doses. Em todas as indicações, a dose inicial recomendada é de 75 mg, via oral, duas vezes ao dia (150 mg/dia). 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 três a sete dias, e, se necessário, até uma dose máxima – duas vezes ao dia após o mesmo intervalo. A eficácia da pregabalina foi observada na primeira semana de tratamento. A decisão de aumentar ou diminuir a dose é exclusiva do médico. Pacientes com insuficiência ou comprometimento da função dos rins podem necessitar de ajustes na dosagem de Proleptol®.

Pacientes crianças e adolescentes (de 12 a 17 anos de idade): a segurança e a eficácia da pregabalina em pacientes pediátricos abaixo de 12 anos de idade ainda não foram estabelecidas. As mesmas também não foram estabelecidas em pacientes adolescentes (de 12 a 17 anos) para as indicações provadas (incluindo epilepsia). O uso por crianças não é recomendado.

Pacientes idosos: no caso de idosos, recomenda-se avaliar a função dos rins para verificar se ajustes precisam ser feitos.

Interrupção: o tratamento não deve ser interrompido sem o conhecimento do médico.

Efeitos colaterais: mais frequentes – tontura e sonolência. Reação muito comum: dor de cabeça. Reação comum: nasofaringite, aumento de apetite, euforia, confusão, irritabilidade, desorientação, insônia, depressão, diminuição da libido, tremores, dificuldade de memória, distúrbios de atenção, parestesia, amnésia, hipoestesia, letargia, edema, vertigem, vômito, constipação, boca seca, espasmo muscular, dor lombar, dor nos membros, espasmo cervical e sensação de embriaguez.

Uso concomitante: o médico deverá saber de todos os outros medicamentos que estão sendo tomados pelo paciente.

TODO MEDICAMENTO DEVE FICAR FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS

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 ($\alpha 2\text{-}\delta$) dos canais de cálcio voltagem-dependentes no sistema nervoso central (SNC). 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 tráfico de cálcio e/ou pela 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 saudáveis, 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 uma hora após administração, tanto de doses únicas quanto múltiplas. A biodisponibilidade oral da pregabalina foi estimada em $\geq 90\%$, independentemente 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 administrada com alimentos, resultando em uma diminuição da $C_{\text{máx}}$ de, aproximadamente, 25% a 30%, e retardo do $T_{\text{máx}}$ em, aproximadamente, 2,5 horas. Entretanto, a administração da pregabalina com alimentos não apresenta efeito clinicamente significativo sobre o grau de absorção desse 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 estar 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 foi de 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.

INDICAÇÕES

Dor neuropática: em adultos.

Epilepsia: é indicado como terapia adjunta das crises parciais, com ou sem generalização secundária, para pacientes adultos.

TAG: em adultos.

Fibromialgia: é indicado para o controle da fibromialgia.

CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento é contraindicado para pacientes com hipersensibilidade conhecida à pregabalina ou a qualquer componente da fórmula.

PRECAUÇÕES E ADVERTÊNCIAS

Pacientes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de lactase de Lapp ou má absorção de glicose-galactose não devem utilizar pregabalina. Alguns pacientes diabéticos sob tratamento com pregabalina que obtiverem ganho de peso podem necessitar de ajuste da medicação hipoglicêmica. No período pós-comercialização, houve relatos de reações de hipersensibilidade, incluindo casos de angioedema. A pregabalina deve ser descontinuada imediatamente se ocorrerem sintomas de angioedema, tais como: edemas facial, perioral ou da via aérea superior. O tratamento com pregabalina está associado com tontura e sonolência, que podem 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 da acuidade visual foram reportadas. A descontinuação da pregabalina pode resultar em resolução ou melhora desses sintomas visuais. Não há dados suficientes para a suspensão de medicamentos antiepilépticos concomitantes, uma vez que o controle das convulsões com pregabalina foi atingido na situação de uso concomitante com outra droga antiepiléptica 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, hiper-hidrose e diarreia. O paciente deve ser informado sobre esses eventos no início do tratamento. As convulsões, incluindo estado epilético e convulsões, como grande mal, podem ocorrer durante o uso ou logo após a descontinuação de Proleptol®. A pregabalina não é conhecida como ativa em locais de receptores associados com abuso de drogas. Casos de mau uso e abuso foram relatados na base de dados de pós-comercialização. Como recomendável com o uso de qualquer droga ativa do SNC, deve-se avaliar cuidadosamente o histórico de pacientes quanto ao abuso de drogas, e observá-los quanto a sinais de mau uso ou abuso de pregabalina (p. ex., desenvolvimento de tolerância, aumento da dosagem e comportamento de procura pela 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 a insuficiência cardíaca congestiva, houve relatos pós-comercialização de insuficiência cardíaca congestiva em alguns pacientes recebendo pregabalina. Em estudos de curto prazo com pacientes sem doenças 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, Proleptol® deve ser administrado com cautela nesses indivíduos. A ideação e o comportamento suicidas foram relatados por pacientes tratados com agentes antiepilépticos em diversas indicações. A metanálise de estudos randomizados e placebos-controlados de medicamentos antiepilépticos também mostrou um pequeno risco de aumento de ideação e comportamento suicidas. O mecanismo desse fenômeno é desconhecido, e os dados disponíveis não excluem a possibilidade de um risco aumentado para a pregabalina. Portanto, os pacientes devem ser monitorados para sinais de ideação e comportamento suicidas, e o tratamento apropriado deve ser considerado. Os pacientes (e cuidadores dos pacientes) devem ser advertidos quanto à necessidade de buscar ajuda médica se surgirem sinais de ideação ou comportamento suicidas. Foram relatados casos de encefalopatia, principalmente em pacientes com condições de base que facilitem a precipitação do quadro.

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* 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, a carbamazepina, o ácido valproico, a lamotrigina, a gabapentina, o lorazepam, a oxicodona ou o 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 da 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 do lorazepam. Em estudos clínicos controlados, doses orais múltiplas de pregabalina coadministradas com oxicodona, lorazepam ou etanol não resultaram em efeitos clinicamente importantes sobre a respiração. A pregabalina parece ter efeito aditivo nos prejuízos da função cognitiva e da coordenação motora grosseira causados pela oxicodona. Em experiência pós-comercialização, houve relatos de insuficiência respiratória e coma de pacientes sob tratamento com pregabalina e outros medicamentos depressores do SNC. Há relatos pós-comercialização de eventos relacionados à redução da motilidade do trato gastrointestinal inferior (p. 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.

SUPERDOSE

Em superdoses de até 15 g, nenhuma reação adversa inesperada foi notificada. Em experiência pós-comercialização, eventos adversos mais comumente relatados quando houve superdose de pregabalina incluem distúrbios afetivos, sonolência, estado de confusão, depressão, agitação e inquietação. O tratamento da superdose com pregabalina deve incluir medidas gerais de suporte podendo ser necessária a hemodiálise.

Avaliação de interações medicamentosas utilizadas para o tratamento da

Medicamentos usados em dor		
Fármaco A	Fármaco B	Efeito da interação A + B
amitriptilina ¹	fluoxetina	↑ efeitos adversos
amitriptilina ¹	tramadol	↑ efeitos adversos
citalopram ²	tramadol	↑ efeitos adversos
imipramina ³	paroxetina	↑ efeitos adversos
metadona ⁴	ritonavir	↑ do <i>clearance</i> ou diminuição dos níveis plasmáticos de A
metadona ⁴	benzodiazepínicos	↑ da depressão central
metadona ⁴	derivados morfínicos (analgésicos)	Depressão respiratória
notriptilina ⁵	sertralina	↑ efeitos adversos
paroxetina ⁶	tramadol	↑ atividade serotoninérgica
pregabalina ⁷	gabapentina oxicodona	Desconhecido
	analgésicos opioides	↓ da motilidade do trato gastrointestinal inferior (constipação, obstrução intestinal, íleo paralítico)

Interações entre fármacos e dor.

Dor neuropática	
Mecanismo	Recomendação
Aumenta atividade serotoninérgica	Considerar modificação da terapia
Aumenta o risco de tonturas	Considerar modificação da terapia
Aumenta atividade serotoninérgica	Considerar modificação da terapia
Aumenta atividade serotoninérgica	Considerar modificação da terapia
Sem descrição	Monitorar o uso
Sem descrição	Monitorar o uso. Atenção para observação em bula: alteração do estado de vigília pode tornar perigosa a condução de veículos ou a utilização de máquinas
Aumento dos efeitos depressores de B	Monitorar o uso. Cuidado, em particular, nos pacientes idosos
Aumenta atividade serotoninérgica	Considerar modificação da terapia
Aumento dos efeitos associados à 5-HT	Considerar modificação da terapia
Desconhecido	Sem recomendações
Desconhecido	Sem recomendações

Avaliação de interações medicamentosas utilizadas para o tratamento

Medicamentos usados		
Fármaco A	Fármaco B	Efeito da interação A + B
tramadol ⁸	antidepressivos tricíclicos	Clônus espontâneo
		Clônus induzível ou ocular com agitação ou diaforese
		Tremor e hiperreflexia
		Hipertonia e temperatura corporal acima de 38°C e clônus induzível ocular
tramadol ⁸	ISRS	↑ dos efeitos neuroexcitantes e/o potencialização de crises convulsivas
venlafaxina ⁹	tramadol	Agitação, alucinações, coma, taquicardia, oscilação da pressão arterial, hipertermia, náusea, vômito, diarréia, falta de coordenação

Símbolos e abreviaturas: ↑ = aumento de; ↓ = diminuição de; ISRS = inibidor seletivo de recaptção de serotonina

Bibliografia: **1.** Cloridrato de amitriptilina. [Bula]. Campinas: Medley Farmacêutica Ltda.; 2016. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/datavisa/consulta/consultarBula.asp?pNuTransacao=11062252015&pIdAnexo=3141500>. Acesso em 27/04/2016. **2.** Citalopram. [Bula]. Campinas: Medley Farmacêutica Ltda.; 2016. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/datavisa/consulta/consultarBula.asp?pNuTransacao=11062252015&pIdAnexo=3010130>. Acesso em 27/04/2016. **3.** Imipramina. [Bula]. São Paulo: Novartis Farmacêutica Ltda.; 2016. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/datavisa/consulta/consultarBula.asp?pNuTransacao=2753172013&pIdAnexo=1564643>. Acesso em 27/04/2016. **4.** Mytedom®. [Bula]. São Paulo: Mytedom Farmacêutica Ltda.; 2016. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/datavisa/consulta/consultarBula.asp?pNuTransacao=12721102016&pIdAnexo=3112663>. Acesso em 27/04/2016. **5.** Venlafaxina. [Bula]. Campinas: Medley Farmacêutica Ltda.; 2016. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/datavisa/consulta/consultarBula.asp?pNuTransacao=8837102015&pIdAnexo=2450791>. Acesso em 27/04/2016. **6.** Tramadol. [Bula]. Campinas: Medley Farmacêutica Ltda.; 2016. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/datavisa/consulta/consultarBula.asp?pNuTransacao=11062252015&pIdAnexo=3141500>. Acesso em 27/04/2016. **7.** Venlafaxina. [Bula]. Campinas: Medley Farmacêutica Ltda.; 2016. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/datavisa/consulta/consultarBula.asp?pNuTransacao=11062252015&pIdAnexo=3141500>. Acesso em 27/04/2016. **8.** Tramadol. [Bula]. Campinas: Medley Farmacêutica Ltda.; 2016. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/datavisa/consulta/consultarBula.asp?pNuTransacao=11062252015&pIdAnexo=3141500>. Acesso em 27/04/2016. **9.** Cloridrato de venlafaxina. [Bula]. Campinas: Medley Farmacêutica Ltda.; 2015. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/datavisa/consulta/consultarBula.asp?pNuTransacao=2450791>. Acesso em 27/04/2016.

Interações entre fármacos da dor.

em dor neuropática

	Mecanismo	Recomendação
	Toxicidade de serotonina	Considerar modificação da terapia
al ou		
ou tivas	Aumenta atividade serotoninérgica	Considerar modificação da terapia
ui- ial, reia,	Aumenta atividade serotoninérgica	Considerar modificação da terapia

otonina.

m: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=13248812016&p
; 2015. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransa
s Biociências S.A.; 2011. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula
ulo: Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.; 2016. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/>
04/2016. **5.** Cloridrato de nortriptilina. [Bula]. Campinas: Medley Farmacêutica Ltda.; 2016. Disponível em:
xo=2882522. Acesso em 27/04/2016. **6.** Cloridrato de paroxetina. [Bula]. Campinas: Medley Farmacêuti-
ransacao=12118242016&pIdAnexo=3074758. Acesso em 27/04/2016. **7.** Pregabalina. [Bula]. Campinas:
zarBula.asp?pNuTransacao=14748732016&pIdAnexo=3249572. Acesso em 27/04/2016. **8.** Cloridrato de
datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=12340732016&pIdAnexo=3091289. Acesso em
m: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=1286032015&pl

Proleptol®

pregabalina 75 mg

Unindo todos os pontos
para o tratamento da dor neuropática¹⁻⁶

1ª LINHA NO TRATAMENTO
DA DOR NEUROPÁTICA¹⁻³

QUALIDADE E CONFIANÇA
MEDLEY^{4,5}

MAIOR ACESSIBILIDADE
DO MERCADO⁶



Referências: 1. Ciampi de Andrade D, Speciali JG. Conceito de dor neuropática. In: Dor Neuropática: Avaliação e Tratamento. São Paulo: Leitura Médica, 2012:11-16. - 2. Finnerup NB, Otto M, McQuay HJ, Jensen TS, Sindrup SH. Algorithm for neuropathic pain treatment: an evidence based proposal. Pain, 2005;118(3):289-305. - 3. Bandelow B, et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the pharmacological treatment of anxiety, obsessive-compulsive and post-traumatic stress disorders – first revision. World J Biol Psychiatry, 2008; 9(4):248-312. - 4. Relatório Final do estudo de bioequivalência JPJ 49/12 de 01/07/2013. - 5. Pesquisa realizada com Instituto IBOPE Inteligência entre 1/10 e 10/11/2014 com 1.000 médicos, por telefone, nas cidades de São Paulo, Rio de Janeiro, Belo Horizonte, Porto Alegre, Curitiba, Salvador, Brasília, Fortaleza, Belém e Florianópolis. - 6. Revista ABC Farma – maio/2018.

Proleptol® - pregabalina. Indicações: tratamento da dor neuropática, terapia adjunta das crises parciais, com ou sem generalização secundária; Transtorno de Ansiedade Generalizada (TAG), controle de fibromialgia. **Contraindicações:** hipersensibilidade conhecida à pregabalina ou a qualquer componente da fórmula. **Advertências e precauções:** Pacientes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de lactase de Lapp ou má absorção de glicose-galactose não devem utilizar pregabalina. Alguns pacientes diabéticos que obtiverem ganho de peso podem necessitar de ajuste da medicação hipoglicêmica. Cautela em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva grave. Os pacientes devem ser monitorados para sinais de ideação e comportamento suicida. Deve ser usado durante a gravidez e amamentação apenas se os benefícios potenciais justificarem os riscos. Os pacientes devem ser aconselhados a não dirigir ou operar máquinas. **Interações medicamentosas:** etanol, lorazepam, **oxicodona**, analgésicos opioides. **Reações adversas:** nasofaringite, aumento de apetite, humor eufórico, confusão, irritabilidade, depressão, desorientação, insônia, diminuição da libido, tontura, sonolência, ataxia, coordenação anormal, tremores, disartria, amnésia, dificuldade de memória, distúrbios de atenção, parestesia, hipoestesia, sedação, transtorno do equilíbrio, letargia, visão turva, diplopia, vertigem, vômitos, constipação, flatulência, distensão abdominal, boca seca, espasmo muscular, artralgia, dor lombar, dor nos membros, dor cervical, rigidez muscular, inchaço articular, mialgia, edema periférico, marcha anormal, quedas, sensação de embriaguez, sensação anormal, fadiga, aumento de peso, cefaleia, náusea, diarreia. **Posologia: Dor Neuropática/Epilepsia- dose inicial:** 75 mg duas vezes/dia. Para a maioria dos pacientes, 150 mg duas vezes/dia é a dose ideal. **Dose máxima:** 300 mg duas vezes/dia. **Transtorno de Ansiedade Generalizada (TAG)- dose inicial:** 75 mg duas vezes/dia. **Dose máxima:** 600 mg/dia. **Fibromialgia:** dose inicial: 75 mg duas vezes/dia. A dose recomendada é de 300 a 450 mg/dia para a maioria dos pacientes, divididas em duas doses. **Dose máxima:** 600 mg/dia. Pacientes adolescentes com epilepsia podem receber a dose como adultos. Idosos podem necessitar de redução da dose devido à diminuição da função renal. USO ADULTO ACIMA DE 18 ANOS. **Registro no MS:** 1.8326.0088. **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA - SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA. SE PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO.** Material destinado aos profissionais de saúde habilitados a prescrever ou dispensar medicamentos.

Proleptol® é um medicamento. Durante seu uso, não dirija veículos ou opere máquinas, pois sua agilidade e atenção podem estar prejudicadas.

Medley.
UMA EMPRESA SANOFI