

## RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

### 1. NOME DO MEDICAMENTO

Pregabalina Farmoz 50 mg cápsulas

### 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada cápsula contém 50 mg de pregabalina.

Excipientes com efeito conhecido:

Cada cápsula também contém 70 mg de lactose mono-hidratada.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

### 3. FORMA FARMACÊUTICA

Cápsula.

Cápsula com cabeça branca e corpo branco.

### 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

#### 4.1 Indicações terapêuticas

Dor neuropática

Pregabalina Farmoz está indicado no tratamento da dor neuropática periférica e central, em adultos.

Epilepsia

Pregabalina Farmoz está indicado como terapêutica adjuvante em adultos com crises parciais de epilepsia, com ou sem generalização secundária.

Perturbação de Ansiedade Generalizada

Pregabalina Farmoz está indicado no tratamento da Perturbação de Ansiedade Generalizada (PAG), em adultos.

#### 4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

O intervalo posológico é de 150 a 600 mg diários, administrados em duas ou três tomas.

Dor neuropática

O tratamento com pregabalina pode ser iniciado com a dose de 150 mg diários administrados em duas ou três tomas. Com base na resposta e tolerabilidade individuais do doente, a dose pode ser aumentada para 300 mg diários, após um

intervalo de 3 a 7 dias e, se necessário, para a dose máxima de 600 mg diários após um intervalo adicional de 7 dias.

#### Epilepsia

O tratamento com pregabalina pode ser iniciado com a dose de 150 mg diários administrados em duas ou três tomas. Com base na resposta e tolerabilidade individuais do doente, a dose pode ser aumentada para 300 mg diários, após 1 semana. A dose máxima de 600 mg diários pode ser atingida após mais uma semana.

#### Perturbação de Ansiedade Generalizada

O intervalo posológico é de 150 a 600 mg por dia, administrados em duas ou três tomas. A necessidade de tratamento deve ser reavaliada regularmente.

O tratamento com pregabalina pode ser iniciado com a dose de 150 mg diários. Com base na resposta e tolerabilidade individuais do doente, a dose pode ser aumentada para 300 mg diários, após uma semana. A dose pode ser aumentada para 450 mg diários, após mais uma semana. A dose máxima de 600 mg diários pode ser atingida após mais uma semana.

#### Descontinuação da pregabalina

De acordo com a prática clínica corrente, se for necessário descontinuar a pregabalina, esta deve ser retirada, gradualmente, durante um período mínimo de 1 semana, independentemente da indicação (ver secções 4.4 e 4.8).

#### Compromisso renal

A pregabalina é eliminada da circulação sistémica, principalmente, por excreção renal na forma inalterada do fármaco. Como a depuração de pregabalina é diretamente proporcional à depuração de creatinina (ver secção 5.2), a redução da dose em doentes com a função renal comprometida tem de ser individualizada em função da depuração de creatinina (CLcr), como indicado na Tabela 1, a qual é determinada pela seguinte fórmula:

$$CLcr \text{ (ml/min)} = \frac{1,23 \times [140 - \text{idade (anos)}] \times \text{peso (Kg)}}{\text{creatinina sérica } (\mu\text{mol/l)}} \times \begin{cases} 1 & \text{masculino} \\ 0,85 & \text{feminino} \end{cases}$$

A hemodiálise remove, de forma efetiva, a pregabalina do plasma (50% do fármaco em 4 horas). Em doentes hemodialisados, a dose diária de pregabalina deve ser ajustada com base na função renal. Para além da dose diária, deve administrar-se uma dose suplementar imediatamente a seguir a cada tratamento de hemodiálise com a duração de 4 horas (ver Tabela 1).

Tabela 1. Ajuste da dose de pregabalina com base na função renal

Depuração de creatinina (CLcr) (ml/min)	Dose diária total de pregabalina *		Regime posológico
	Dose inicial (mg/dia)	Dose máxima (mg/dia)	
≥ 60	150	600	BID ou TID
≥ 30 - <60	75	300	BID ou TID

≥ 15 - <30	25-50	150	Uma vez por dia ou BID
< 15	25	75	Uma vez por dia
Dose suplementar após hemodiálise (mg)			
	25	100	Dose única+

BID = Duas vezes por dia

TID = Três vezes por dia

\* A dose diária total (mg/dia) deve ser dividida de acordo com o regime posológico para dar mg/dose

+ A dose suplementar é uma dose única adicional

#### Compromisso hepático

Não é necessário ajustar a dose em doentes com compromisso hepático (ver secção 5.2).

#### População pediátrica

A segurança e eficácia da pregabalina em crianças com idade inferior a 12 anos e em adolescentes (12-17 anos) não foram estabelecidas. Os dados atualmente disponíveis estão descritos nas secções 4.8, 5.1 e 5.2, mas não é possível recomendar uma posologia.

#### Idosos

Pode ser necessário reduzir a dose de pregabalina no doente idoso devido à diminuição da função renal (ver secção 5.2).

#### Modo de administração

Pregabalina Farmoz pode ser tomado com ou sem alimentos.

Pregabalina Farmoz é apenas para utilização por via oral.

#### 4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

#### 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

##### Doentes diabéticos

De acordo com as práticas clínicas correntes, alguns doentes diabéticos que aumentam de peso durante o tratamento com pregabalina podem precisar de ajustar os medicamentos hipoglicemiantes.

##### Reações de hipersensibilidade

Têm ocorrido notificações de reações de hipersensibilidade, incluindo casos de angioedema, durante a experiência pós-comercialização. A pregabalina deve ser imediatamente descontinuada caso ocorram sintomas de angioedema, tais como edema facial, perioral ou das vias aéreas superiores.

##### Tonturas, sonolência, perda de consciência, confusão e compromisso mental

O tratamento com pregabalina tem sido associado com tonturas e sonolência, o que pode aumentar a ocorrência de lesões acidentais (quedas) na população idosa. Têm também ocorrido notificações pós-comercialização de perda de consciência, confusão

e perturbações mentais. Assim, os doentes devem ser advertidos para tomarem precauções até que estejam familiarizados com os potenciais efeitos deste medicamento.

#### Efeitos relacionados com a visão

Em ensaios controlados, a proporção de doentes tratados com pregabalina que notificou visão turva foi superior à dos doentes tratados com placebo, que se resolve, na maioria dos casos, com a continuação da terapêutica. Nos estudos clínicos nos quais foram efetuados exames oftalmológicos, a incidência de redução da acuidade visual e alterações do campo visual foi maior em doentes tratados com pregabalina do que nos doentes tratados com placebo; a incidência de alterações fundoscópicas foi maior em doentes tratados com placebo (ver secção 5.1).

Durante a experiência pós-comercialização, têm também ocorrido notificações de reações adversas visuais, incluindo perda de visão, visão turva ou outras alterações da acuidade visual, a maioria das quais transitórias. A suspensão da pregabalina pode resultar no desaparecimento ou melhoria destes sintomas visuais.

#### Insuficiência renal

Têm ocorrido casos de insuficiência renal que foram, em alguns casos, reversíveis com a descontinuação da pregabalina.

#### Descontinuação da terapêutica antiepilética concomitante

Uma vez atingido o controlo das crises com a terapêutica adjuvante da pregabalina, não existem dados sobre a descontinuação da terapêutica antiepilética concomitante, de forma a permitir a monoterapia com a pregabalina.

#### Sintomas de privação

Em alguns doentes foram observados sintomas de privação após a descontinuação do tratamento, de curta ou longa duração, com pregabalina. Foram mencionados os seguintes acontecimentos: insónia, cefaleias, náuseas, ansiedade, diarreia, síndrome gripal, nervosismo, depressão, dor, convulsão, hiperidrose e tonturas, sugestivos de dependência física. O doente deve ser informado acerca disso no início do tratamento.

Convulsões, incluindo estado epilético e convulsões de grande mal, podem ocorrer durante a utilização da pregabalina ou pouco tempo após a descontinuação da pregabalina.

No que se refere à descontinuação do tratamento de longa duração com pregabalina, os dados sugerem que a incidência e gravidade dos sintomas de privação podem estar relacionados com a dose.

#### Insuficiência cardíaca congestiva

Têm ocorrido notificações pós-comercialização de insuficiência cardíaca congestiva em alguns doentes a tomar pregabalina. Estas reações são maioritariamente observadas em doentes idosos com compromisso cardiovascular durante o tratamento com pregabalina para uma indicação neuropática. A pregabalina deve ser utilizada com precaução nestes doentes. A descontinuação da pregabalina pode resolver esta reação.

Tratamento da dor neuropática central devido a lesão da medula espinhal

No tratamento da dor neuropática central, devido a lesão da medula espinhal, a incidência de reações adversas em geral, reações adversas do sistema nervoso central e especialmente de sonolência, aumentou. Este facto pode ser atribuído a um efeito aditivo devido a medicamentos concomitantes (por exemplo, agentes antiespasmódicos), necessários para esta doença. Este facto deve ser tido em consideração quando se prescreve pregabalina para esta doença.

#### Ideação e comportamento suicida

Têm ocorrido casos de ideação e comportamento suicida em doentes tratados com medicamentos antiepiléticos em várias indicações terapêuticas. Uma meta-análise de estudos aleatorizados de medicamentos antiepiléticos, contra placebo, mostrou também um pequeno aumento do risco de ideação e comportamento suicida. Não é ainda conhecido o mecanismo que explica este risco e os dados disponíveis não excluem possibilidade de um aumento do risco para a pregabalina.

Os doentes devem ser monitorizados quanto aos sinais de ideação e comportamento suicida, devendo ser considerada a necessidade de tratamento adequado. Os doentes (e os prestadores de cuidados aos doentes) devem ser aconselhados a contactar o médico assim que surjam sinais de ideação ou comportamento suicida.

#### Redução da função do trato gastrointestinal inferior

Existem notificações pós-comercialização de acontecimentos relacionados com a redução da função do trato gastrointestinal inferior (por exemplo, obstrução intestinal, íleo paralítico, obstipação) quando a pregabalina foi coadministrada com medicamentos com potencial para causar obstipação, tais como opioides analgésicos. Quando a pregabalina e os opioides forem utilizados em associação, devem ser consideradas medidas para prevenir a obstipação (sobretudo em mulheres e idosos).

#### Utilização incorreta, potencial de abuso ou dependência

Foram notificados casos de utilização incorreta, abuso e dependência. Deve-se ter precaução em doentes com história de abuso de substâncias e o doente deve ser monitorizado para sintomas de utilização incorreta, abuso ou dependência da pregabalina (foram notificados casos de desenvolvimento de tolerância, aumento da dose e procura compulsiva de drogas).

#### Utilização concomitante com opioides

Recomenda-se precaução ao prescrever pregabalina concomitantemente com opioides devido ao risco de depressão do SNC (ver secção 4.5). Num estudo caso-controlo de utilizadores de opioides, os doentes que tomaram pregabalina concomitantemente com um opioide apresentaram um risco aumentado de morte relacionada com opioides comparativamente à utilização de opioides isoladamente (Odds Ratio ajustado [ORa], 1,68 [IC de 95%, 1,19 a 2,36]). Este risco aumentado foi observado com doses baixas de pregabalina ( $\leq 300$  mg, ORa 1,52 [95% CI, 1,04 - 2,22]) e houve uma tendência para um risco maior com doses altas de pregabalina ( $> 300$  mg, ORa 2,51 [95% CI, 1,24 - 5,06]).

#### Encefalopatia

Foram notificados casos de encefalopatia, principalmente em doentes com condições subjacentes que podem precipitar encefalopatia.

#### Depressão respiratória

Têm ocorrido notificações de depressão respiratória grave relacionada com a utilização de pregabalina. Os doentes com compromisso da função respiratória, doença respiratória ou neurológica, compromisso renal, utilização concomitante de depressores do SNC e os idosos poderão ter um risco mais elevado de ocorrência desta reação adversa grave. Poderão ser necessários ajustes de dose nestes doentes (ver secção 4.2).

#### Intolerância à lactose

Pregabalina Farmoz contém lactose mono-hidratada.

Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência total de lactase ou malabsorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

#### 4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Como a pregabalina é predominantemente excretada na urina na forma inalterada, sofre uma metabolização negligenciável no ser humano (< 2% da dose recuperada na urina na forma de metabolitos), não inibe o metabolismo dos fármacos in vitro e não se fixa às proteínas plasmáticas, é improvável que produza ou esteja sujeita a interações farmacocinéticas.

#### Estudos in vivo e análise farmacocinética populacional

Por conseguinte, nos estudos in vivo não se observaram interações farmacocinéticas, clinicamente relevantes, entre a pregabalina e fenitoína, carbamazepina, ácido valpróico, lamotrigina, gabapentina, lorazepam, oxicodona ou etanol. A análise farmacocinética populacional revelou que os antidiabéticos orais, os diuréticos, a insulina, o fenobarbital, a tiagabina e o topiramato não tiveram efeitos clinicamente significativos na depuração de pregabalina.

#### Contraceptivos orais, noretisterona e/ou etinilestradiol

A coadministração de pregabalina com os contraceptivos orais noretisterona e/ou etinilestradiol não tem influência na farmacocinética, em estado estacionário, de nenhuma destas substâncias.

#### Medicamentos com ação no sistema nervoso central

A pregabalina pode potenciar os efeitos do etanol e do lorazepam.

Durante a experiência pós-comercialização foram notificados casos de falência respiratória, coma e mortes, em doentes a tomar pregabalina e opioides e/ou outros medicamentos depressores do sistema nervoso central (SNC). A pregabalina é, aparentemente, aditiva na diminuição das funções cognitivas e de habilidade motora, induzida pela oxicodona.

#### Interações e os idosos

Não foram conduzidos estudos específicos de interação farmacodinâmica em voluntários idosos. Os estudos de interação foram apenas realizados em adultos.

#### 4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

##### Mulheres com potencial para engravidar/Contraceção masculina e feminina

Como o risco potencial em humanos é desconhecido, deve ser utilizada contraceção efetiva em mulheres em idade fértil.

#### Gravidez

Não existem dados suficientes sobre a utilização de pregabalina em mulheres grávidas.

Os estudos em animais demonstraram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Desconhece-se o risco potencial para o ser humano.

Pregabalina Farmoz não deve ser utilizado durante a gravidez, a menos que tal seja claramente necessário (se o benefício para a mãe for claramente superior ao risco potencial para o feto).

#### Amamentação

A pregabalina é excretada no leite humano (ver secção 5.2). O efeito da pregabalina em recém-nascidos/lactentes é desconhecido. Tem que ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a descontinuação/abstenção da terapêutica com pregabalina tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher.

#### Fertilidade

Não existem dados clínicos dos efeitos da pregabalina na fertilidade feminina.

Num ensaio clínico para avaliar o efeito da pregabalina na motilidade do esperma, indivíduos masculinos saudáveis foram expostos a uma dose de 600 mg/dia de pregabalina. Após 3 meses de tratamento, não houve efeitos na motilidade do esperma.

Um estudo de fertilidade em ratos fêmea demonstrou efeitos reprodutivos adversos. Estudos de fertilidade em ratos macho demonstraram efeitos adversos reprodutivos e de desenvolvimento. A relevância clínica destes resultados é desconhecida (ver secção 5.3).

#### 4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Pregabalina Farmoz poderá ter uma influência ligeira ou moderada sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Pregabalina Farmoz pode causar tonturas e sonolência e por isso pode afetar a capacidade para conduzir ou utilizar máquinas. Os doentes são aconselhados a não conduzir, utilizar máquinas complexas ou ter outras atividades potencialmente perigosas antes de saber se este medicamento afeta a sua capacidade para fazê-lo.

#### 4.8 Efeitos indesejáveis

O programa clínico da pregabalina envolveu mais de 8900 doentes expostos à pregabalina, dos quais mais de 5600 participaram em ensaios com dupla ocultação, controlados com placebo. As reações adversas, registadas com maior frequência, consistiram em tonturas e sonolência. As reações adversas foram, habitualmente, ligeiras a moderadas quanto à sua intensidade. Em todos os estudos controlados, a taxa de abandono por reações adversas atingiu 12% nos doentes com pregabalina e 5% nos doentes com placebo. As reações adversas mais frequentes, que resultaram em abandono dos grupos de tratamento com pregabalina, foram tonturas e sonolência.

Na tabela 2 abaixo estão listadas, todas as reações adversas ocorridas com uma incidência superior à do placebo e em mais de um doente, segundo a classe e frequência (muito frequentes ( $\geq 1/10$ ); frequentes ( $\geq 1/100$  a  $<1/10$ ); pouco frequentes ( $\geq 1/1000$  a  $<1/100$ ); raros ( $\geq 1/10\ 000$  a  $<1/1000$ ); muito raros ( $<1/10\ 000$ ), desconhecida (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)).

Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

As reações adversas enumeradas também podem estar associadas a doenças subjacentes e/ou medicamentos concomitantes.

No tratamento da dor neuropática central devido a lesão da medula espinhal, a incidência de reações adversas em geral, reações adversas do SNC e especialmente de sonolência, aumentou (ver secção 4.4).

Reações adicionais, notificadas pela experiência pós-comercialização são incluídas em *itálico*, na lista abaixo.

Tabela 2. Reações adversas medicamentosas da pregabalina

Classes de Sistemas de Órgãos	Reações Adversas Medicamentosas
Infeções e infestações Frequentes	Nasofaringite
Doenças do sangue e do sistema linfático Pouco frequentes	Neutropenia
Doenças do sistema imunitário Pouco frequentes Raros	Hipersensibilidade Angioedema, reação alérgica
Doenças do metabolismo e da nutrição Frequentes Pouco frequentes	Aumento do apetite Anorexia, hipoglicemia
Perturbações do foro psiquiátrico Frequentes  Pouco frequentes      Raros	Humor eufórico, confusão, irritabilidade, desorientação, insónia, diminuição da libido Alucinações, ataques de pânico, instabilidade psicomotora, agitação, depressão, humor deprimido, humor elevado, agressividade, variações de humor, despersonalização, dificuldade em encontrar palavras, sonhos anómalos, aumento da libido, anorgasmia, apatia Desinibição
Doenças do sistema nervoso Muito frequentes Frequentes     Pouco frequentes	Tonturas, sonolência, cefaleia Ataxia, coordenação anómala, tremores, disartria, amnésia, diminuição da memória, perturbações da atenção, parestesias, hipoestesia, sedação, distúrbio do equilíbrio, letargia Síncope, estupor, mioclonia, perda de consciência,

Raros	hiperatividade psicomotora, discinesia, tontura postural, tremor intencional, nistagmo, perturbação cognitiva, perturbações mentais, alterações no discurso, hiporreflexia, hiperestesia, sensação de queimadura, ageusia, mal-estar Convulsões, parosmia, hipocinesia, disgrafia, parkinsonismo
Afeções oculares Frequentes Pouco frequentes  Raros	Visão turva, diplopia Perda de visão periférica, perturbação visual, edema dos olhos, alterações do campo visual, acuidade visual reduzida, dor ocular, astenopia, fotopsia, xeroftalmia, aumento do lacrimejo, irritação ocular Perda de visão, queratite, oscilopsia, alteração da percepção da profundidade visual, midríase, estrabismo, brilho visual
Afeções do ouvido e do labirinto Frequentes Pouco frequentes	Vertigens Hiperacusia
Cardiopatias Pouco frequentes  Raros	Taquicardia, bloqueio auriculoventricular de primeiro grau, bradicardia sinusal, insuficiência cardíaca congestiva Prolongamento do intervalo QT, taquicardia sinusal, arritmia sinusal
Vasculopatias Pouco frequentes	Hipotensão, hipertensão, afrontamentos, rubores, arrefecimento periférico
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino Pouco frequentes  Raros Desconhecido	Dispneia, epítaxis, tosse, congestão nasal, rinite, ressonar, secura nasal Edema pulmonar, sensação de aperto na garganta Depressão respiratória
Doenças gastrointestinais Frequentes  Pouco frequentes  Raros Afeções hepatobiliares Pouco frequentes Raros Muito raros	Vómitos, náuseas, obstipação, diarreia, flatulência, distensão abdominal, xerostomia Doença de refluxo gastroesofágico, sialorreia, hipoestesia oral Ascite, pancreatite, edema da língua, disfagia Enzimas hepáticas elevadas* Icterícia Insuficiência hepática, hepatite
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos Pouco frequentes Raros	Erupção papular, urticária, hiperidrose, prurido Síndrome de Stevens-Johnson, suores frios
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos Frequentes  Pouco frequentes	Cãibras musculares, artralguas, dores de costas, dores nos membros, espasmo cervical Edema das articulações, mialgias, espasmos

Raros	musculares, cervicalgia, rigidez muscular Rabdomiólise
Doenças renais e urinárias	
Pouco frequentes	Incontinência urinária, disúria
Raros	Insuficiência renal, oligúria, retenção urinária
Doenças dos órgãos genitais e da mama	
Frequentes	Disfunção erétil
Pouco frequentes	Disfunção sexual, atraso na ejaculação, dismenorreia, mastodinia
Raros	Amenorreia, corrimento mamário, aumento mamário, ginecomastia
Perturbações gerais e alterações no local de administração	
Frequentes	Edema periférico, edema, alteração da marcha, queda, sensação de embriaguez, sensação anormal, fadiga
Pouco frequentes	Edema generalizado, edema facial, sensação de aperto torácico, dor, pirexia, sede, arrepios, astenia
Exames complementares de diagnóstico	
Frequentes	Aumento de peso
Pouco frequentes	Elevação de creatina fosfoquinase sanguínea, elevação da glicemia, número de plaquetas diminuído, elevação de creatinemia, diminuição do potássio no sangue, perda de peso
Raros	Diminuição dos glóbulos brancos

\* Alanina aminotransferase (ALT) aumentada, Aspartato aminotransferase (AST) aumentado.

Em alguns doentes foram observados sintomas de privação após a descontinuação do tratamento, de curta ou longa duração, com pregabalina. Foram mencionadas as seguintes reações: insônia, cefaleias, náuseas, ansiedade, diarreia, síndrome gripal, convulsão, nervosismo, depressão, dor, hiperidrose e tonturas, sugestivos de dependência física. O doente deve ser informado acerca disso no início do tratamento.

No que se refere à descontinuação do tratamento de longa duração com pregabalina, os dados sugerem que a incidência e gravidade dos sintomas de privação podem estar relacionados com a dose.

#### População pediátrica

O perfil de segurança da pregabalina observado em cinco estudos pediátricos em doentes com crises epiléticas parciais, com ou sem generalização secundária (estudo de eficácia e segurança com duração de 12 semanas em doentes com 4 a 16 anos de idade, n=295; estudo de eficácia e segurança com duração de 14 dias em doentes com idade entre 1 mês e menos de 4 anos de idade, n= 175; estudo farmacocinético e de tolerabilidade, n=65; e dois de seguimento, sem ocultação, para avaliar a segurança com duração de 1 ano, n=54 e n=431) foi semelhante ao observado em estudos em adultos com epilepsia. Os acontecimentos adversos mais frequentemente observados no estudo de 12 semanas de tratamento com pregabalina foram sonolência, pirexia, infecção do trato respiratório superior, aumento do apetite,

aumento de peso e nasofaringite. Os acontecimentos adversos mais frequentemente observados no estudo de 14 dias de duração com tratamento com pregabalina foram sonolência, infeção do trato respiratório superior e pirexia (ver secções 4.2, 5.1 e 5.2).

#### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P.:

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>

(preferencialmente) ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

E-mail: [farmacovigilancia@infarmed.pt](mailto:farmacovigilancia@infarmed.pt)

#### 4.9 Sobredosagem

Na experiência pós-comercialização, as reações adversas observadas com maior frequência, quando a pregabalina foi administrada em sobredosagem, incluíram sonolência, estado confusional, agitação e instabilidade psicomotora. Também foram notificadas convulsões.

Foram notificados, raramente, casos de coma.

O tratamento da sobredosagem com pregabalina deve englobar medidas gerais de suporte e pode incluir hemodiálise, se necessário (ver secção 4.2, Tabela 1).

### 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

#### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Antiepiléticos, outros antiepiléticos, código ATC: N03AX16

A substância ativa, pregabalina, é um análogo do ácido gama-aminobutírico (ácido (S)-3- (aminometil)- 5-metil-hexanóico).

#### Mecanismo de ação

A pregabalina liga-se a uma subunidade auxiliar (proteína  $\alpha 2\text{-}\delta$ ) dos canais de cálcio dependentes da voltagem no sistema nervoso central.

#### Eficácia e segurança clínicas

##### Dor neuropática

A eficácia foi demonstrada em ensaios realizados na neuropatia diabética, na nevralgia pós-herpética e na lesão da medula espinhal. A eficácia não foi estudada noutros modelos de dor neuropática.

A pregabalina foi estudada em 10 ensaios clínicos controlados com duração até 13 semanas com duas tomas diárias (BID) e com duração até 8 semanas com três tomas diárias (TID). Em geral, os perfis de segurança e eficácia para os regimes posológicos BID e TID foram similares.

Em ensaios clínicos até 12 semanas para a dor neuropática periférica e central, observou-se redução da dor na primeira semana, que persistiu durante todo o período de tratamento.

Em ensaios clínicos controlados em dor neuropática periférica, 35% dos doentes tratados com pregabalina e 18% dos doentes com placebo sentiram uma melhoria de 50% na classificação da dor. Para os doentes que não sentiram sonolência, a referida melhoria foi observada em 33% dos tratados com pregabalina e 18% dos doentes com placebo. Para os doentes que sentiram sonolência, as taxas de resposta foram de 48% com pregabalina e 16% com placebo.

No ensaio clínico controlado em dor neuropática central, 22% dos doentes tratados com pregabalina e 7% dos doentes com placebo sentiram uma melhoria de 50% na classificação da dor.

#### Epilepsia

##### Tratamento adjuvante

A pregabalina foi estudada em 3 ensaios clínicos controlados com a duração de 12 semanas e posologia BID ou TID. Globalmente, os perfis de segurança e eficácia dos regimes posológicos BID e TID foram similares.

Observou-se uma redução na frequência de crises epiléticas a partir da Semana 1.

##### População pediátrica

A eficácia e segurança da pregabalina como tratamento adjuvante na epilepsia em doentes pediátricos com idade inferior a 12 anos e adolescentes não foram estabelecidas. Os acontecimentos adversos observados num estudo farmacocinético e de tolerabilidade, com a participação de doentes com idades entre 3 meses e 16 anos (n=65), com crises epiléticas parciais, foram semelhantes aos observados nos adultos. Os resultados de um estudo controlado com placebo, com duração de 12 semanas em 295 doentes pediátricos com idade entre 4 e 16 anos e um estudo controlado com placebo, com duração de 14 dias, em 175 doentes pediátricos com idade entre 1 mês e menos de 4 anos conduzidos para avaliar a eficácia e segurança da pregabalina como terapêutica adjuvante no tratamento de crises epiléticas parciais e de dois estudos de segurança, sem ocultação, com duração de 1 ano, que incluíram 54 e 431 doentes pediátricos, respetivamente, com idade entre 3 meses e 16 anos com epilepsia indicam que os acontecimentos adversos pirexia e infeções das vias respiratórias superiores foram observados com maior frequência do que nos estudos em adultos com epilepsia (ver secções 4.2, 4.8 e 5.2).

No estudo de 12 semanas, controlado com placebo, os doentes pediátricos (idade entre 4 e 16 anos) foram atribuídos aos grupos de 2,5 mg/kg/dia de pregabalina (máximo de 150 mg/dia), 10 mg/kg/dia de pregabalina (máximo de 600 mg/dia) ou placebo. A percentagem de indivíduos com, pelo menos 50% de redução em crises

epiléticas parciais, quando comparado com o baseline, foi 40,6% em indivíduos tratados com 10 mg/kg/dia de pregabalina ( $p=0,0068$  versus placebo), 29,1% em indivíduos tratados com 2,5 mg/kg/dia de pregabalina ( $p=0,2600$  versus placebo) e 22,6% em indivíduos a receber placebo.

No estudo de 14 dias, controlado com placebo, os doentes pediátricos (idade entre 1 mês e menos de 4 anos) foram atribuídos aos grupos de 7 mg/kg/dia de pregabalina, 14 mg/kg/dia de pregabalina ou placebo. A mediana da frequência das crises epiléticas, a cada 24 horas, no início do estudo e na visita final foi de 4,7 e 3,8 para a dose de 7 mg/kg/dia de pregabalina, de 5,4 e 1,4 para a dose de 14 mg/kg/dia de pregabalina e de 2,9 e 2,3 para o placebo, respetivamente. A dose de 14 mg/kg/dia de pregabalina reduziu significativamente a frequência do início das crises parciais após transformação logarítmica versus o placebo ( $p=0,0223$ ); a dose de 7 mg/kg/dia de pregabalina não demonstrou qualquer melhoria relativamente ao placebo.

Num estudo de 12 semanas controlado com placebo em indivíduos com convulsões tónico-clónicas primárias generalizadas (TCGP), 219 indivíduos (com idades entre os 5 e os 65 anos, dos quais 66 com idades entre os 5 e 16 anos) foram atribuídos aos grupos de 5 mg/kg/dia de pregabalina (máximo de 300 mg/dia), de 10 mg/kg/dia de pregabalina (máximo de 600 mg/dia) ou de placebo como terapêutica adjuvante. A percentagem de indivíduos com uma redução de, pelo menos, 50% na taxa de convulsões TCGP foi de 41,3%, 38,9% e 41,7% para a dose de 5 mg/kg/dia de pregabalina, a dose de 10 mg/kg/dia de pregabalina e de placebo, respetivamente.

#### Monoterapia (doentes recém-diagnosticados)

A pregabalina foi estudada num ensaio clínico controlado com a duração de 56 semanas e dose BID. A pregabalina não alcançou a não-inferioridade em relação à lamotrigina com base no indicador de 6 meses sem crises epiléticas. A pregabalina e lamotrigina foram igualmente seguras e bem toleradas.

#### Perturbação de Ansiedade Generalizada

A pregabalina foi estudada em 6 ensaios controlados com a duração de 4-6 semanas, num estudo anterior com a duração de 8 semanas e num estudo, de longa duração, de prevenção da recaída, em dupla ocultação, com 6 meses de duração.

A partir da Semana 1 verificou-se um alívio dos sintomas da perturbação de ansiedade generalizada medido através da escala de Hamilton para a Ansiedade (Hamilton Anxiety Rating Scale (HAM-A)).

Em ensaios clínicos controlados (4-8 semanas de duração), 52% dos doentes tratados com pregabalina e 38% dos doentes tratados com placebo tiveram uma melhoria de pelo menos 50% na pontuação global da HAM-A, desde a baseline até ao endpoint.

Em ensaios controlados, a proporção de doentes tratados com pregabalina que notificou visão turva foi superior à dos doentes tratados com placebo, que se resolve, na maioria dos casos, com a continuação da terapêutica. Os exames oftalmológicos (incluindo teste da acuidade visual, teste do campo visual formal e exame fundoscópico com dilatação) foram efetuados em mais de 3600 doentes no âmbito de ensaios clínicos controlados. Nestes doentes, a acuidade visual reduziu em 6,5% dos doentes tratados com pregabalina e 4,8% dos doentes tratados com placebo.

Foram detetadas alterações do campo visual em 12,4% dos doentes tratados com pregabalina e 11,7% dos doentes tratados com placebo. Foram observadas alterações fundoscópicas em 1,7% dos doentes tratados com pregabalina e 2,1% dos doentes tratados com placebo.

## 5.2 Propriedades farmacocinéticas

A farmacocinética da pregabalina, observada no estado estacionário, é similar em voluntários sãos, em doentes com epilepsia medicados com antiepiléticos e em doentes com dor crónica.

### Absorção

A pregabalina é absorvida rapidamente quando administrada em jejum, sendo as concentrações plasmáticas máximas atingidas dentro de 1 hora após administração de doses únicas e reiteradas. A biodisponibilidade da pregabalina, por via oral, é de  $\geq 90\%$ , sendo independente da dose. Após administração reiterada, o estado estacionário é atingido dentro de 24 a 48 horas. A taxa de absorção da pregabalina diminui quando o fármaco é administrado com alimentos, o que resulta numa redução de cerca de 25-30% no valor de  $C_{max}$  e num atraso de, aproximadamente, 2,5 horas no valor de  $t_{max}$ .

Porém, a administração da pregabalina com alimentos não tem efeitos clinicamente significativos na extensão da absorção da pregabalina.

### Distribuição

Nos estudos pré-clínicos, a pregabalina demonstrou atravessar a barreira hematoencefálica em ratinhos, ratos e macacos. Verificou-se que a pregabalina atravessa a placenta em ratos e está presente no leite de ratos fêmea. Nos humanos, o volume de distribuição aparente de pregabalina, após administração oral, é de, aproximadamente, 0,56 l/kg. A pregabalina não se liga às proteínas plasmáticas.

### Biotransformação

A pregabalina sofre metabolização negligenciável nos humanos. Após uma dose de pregabalina marcada radioactivamente, cerca de 98% da radioatividade recuperada na urina correspondiam a pregabalina na forma inalterada. O derivado N-metilado da pregabalina, o principal metabolito da pregabalina detetado na urina, representava 0,9% da dose. Nos estudos pré-clínicos, não houve indicação de racemização do enantiómero S de pregabalina em enantiómero R.

### Eliminação

A pregabalina é eliminada da circulação sistémica principalmente por excreção renal na forma inalterada do fármaco. A semivida média de eliminação da pregabalina é de 6,3 horas. A depuração plasmática e a depuração renal de pregabalina são diretamente proporcionais à depuração da creatinina (ver secção 5.2, Compromisso renal).

É necessário ajustar a dose em doentes com função renal diminuída ou nos hemodialisados (ver secção 4.2, Tabela 1).

### Linearidade / não linearidade

A farmacocinética da pregabalina é linear dentro do intervalo posológico diário recomendado. A variabilidade farmacocinética interindividual é baixa ( $< 20\%$ ). A farmacocinética das doses reiteradas é previsível a partir dos dados referentes à

dose única. Assim, não existe necessidade de monitorizar as concentrações plasmáticas de pregabalina, por rotina.

#### Sexo

Os ensaios clínicos indicam que o sexo não tem influência clinicamente significativa nas concentrações plasmáticas da pregabalina.

#### Compromisso renal

A depuração de pregabalina é diretamente proporcional à depuração da creatinina. Além disto, a pregabalina é, removida do plasma por hemodiálise de forma efetiva (após uma sessão de 4 horas de hemodiálise, as concentrações de pregabalina encontram-se reduzidas em cerca de 50%). Como a eliminação renal é a principal via de eliminação, é necessário reduzir a dose em doentes com compromisso renal e complementar a dose depois da hemodiálise (ver secção 4.2, Tabela 1).

#### Compromisso hepático

Não se realizaram estudos farmacocinéticos específicos em doentes com função hepática comprometida. Como a pregabalina não sofre metabolismo significativo e é excretada, predominantemente, na urina na sua forma inalterada, não se prevê que a diminuição da função hepática altere, significativamente, as concentrações plasmáticas de pregabalina.

#### População pediátrica

A farmacocinética da pregabalina foi avaliada em doentes pediátricos com epilepsia (grupos etários: 1 a 23 meses, 2 a 6 anos, 7 a 11 anos e 12 a 16 anos) com doses de 2,5, 5, 10 e 15 mg/kg/dia, num estudo farmacocinético e de tolerabilidade.

Após a administração da pregabalina por via oral em doentes pediátricos em jejum, em geral, o tempo para atingir a concentração plasmática máxima foi semelhante em todo o grupo etário e ocorreu 0,5 a 2 horas após administração da dose.

Os parâmetros da  $C_{máx}$  e da AUC da pregabalina aumentaram linearmente com o aumento da dose em cada grupo etário. A AUC foi 30% mais baixa nos doentes pediátricos com um peso inferior a 30 kg devido a um aumento da depuração ajustada ao peso corporal de 43% nestes doentes, em comparação com os doentes com  $\geq 30$  kg.

A semivida terminal média da pregabalina foi cerca de 3 a 4 horas em doentes pediátricos até aos 6 anos de idade e de 4 a 6 horas nos doentes com 7 anos de idade ou mais.

A análise farmacocinética da população demonstrou que a depuração da creatinina foi uma covariável significativa da depuração oral da pregabalina, que o peso corporal foi uma covariável significativa do volume de distribuição oral aparente da pregabalina e que estas relações foram semelhantes nos doentes pediátricos e nos doentes adultos.

A farmacocinética da pregabalina em doentes com menos de 3 meses de idade não foi ainda estudada (ver secções 4.2, 4.8 e 5.1).

#### Idosos

A depuração de pregabalina tende a diminuir com a idade. Esta redução na depuração da pregabalina oral é consistente com as reduções observadas na depuração de creatinina associadas ao envelhecimento. Pode ser necessário reduzir a dose de pregabalina em doentes com compromisso da função renal relacionado com a idade (ver secção 4.2, Tabela 1).

#### Lactantes

A farmacocinética de 150 mg de pregabalina administrada a cada 12 horas (dose diária de 300 mg) foi avaliada em 10 mulheres a amamentar, com pelo menos 12 semanas de pós-parto. A amamentação teve pouca ou nenhuma influência na farmacocinética da pregabalina. A pregabalina foi excretada no leite materno numa concentração média no estado estacionário de aproximadamente 76% da concentração do plasma materno. A dose infantil estimada no leite materno (presumindo um consumo médio de leite materno de 150 ml/kg/dia) de mulheres que tomam 300 mg/dia ou a dose máxima de 600 mg/dia seria de 0,31 ou 0,62 mg/kg/dia, respetivamente. Estas doses estimadas são, aproximadamente, 7% da dose total diária materna, com base em mg/kg.

#### 5.3 Dados de segurança pré-clínica

Em estudos convencionais de segurança farmacológica realizados em animais, a pregabalina foi bem tolerada em doses clinicamente relevantes. Nos estudos de toxicidade de dose repetida em ratos e macacos, observaram-se efeitos no SNC, nomeadamente hipoatividade, hiperatividade e ataxia.

Verificou-se um aumento da incidência de atrofia da retina, habitualmente observada em ratos albinos idosos, após exposição prolongada a pregabalina, com exposições  $\geq$  5 vezes a exposição humana média com a dose máxima clinicamente recomendada.

A pregabalina não foi teratogénica em ratinhos, ratos ou coelhos. Só se verificou toxicidade fetal em ratos e coelhos com exposições consideravelmente superiores à exposição humana. Nos estudos de toxicidade pré-natal/pós-natal, a pregabalina induziu toxicidade no desenvolvimento dos descendentes de ratos, com exposições  $>$  2 vezes a exposição humana máxima recomendada.

Foram observados efeitos adversos na fertilidade em ratos macho e fêmea apenas para exposição a terapêuticas suficientemente em excesso. Os efeitos adversos nos órgãos reprodutores masculinos e nos parâmetros do esperma foram reversíveis e ocorreram apenas para exposições a terapêutica suficientemente em excesso ou foram associados com processos degenerativos espontâneos nos órgãos reprodutores masculinos do rato. Por este motivo os efeitos foram considerados de pouca ou nenhuma relevância clínica.

Com base nos resultados de uma bateria de testes in vitro e in vivo, a pregabalina não é genotóxica.

Foram realizados estudos de carcinogenicidade em ratos e ratinhos com duração de dois anos. Não foram observados tumores em ratos com uma exposição 24 vezes superior à exposição humana média de uma dose clínica máxima recomendada de 600 mg/dia. Em ratinhos, não foi detetado um aumento da incidência de tumores com uma exposição similar à exposição humana média, mas foi observado um aumento da incidência de hemangiosarcoma com exposições superiores. O

mecanismo não genotóxico de formação de tumores induzidos pela pregabalina em ratinhos envolve alterações plaquetárias e proliferação celular endotelial associada. Estas alterações plaquetárias não estiveram presentes em ratos ou no ser humano em estudos clínicos de curta duração e longa duração limitada. Não existem evidências que sugiram um risco associado para o ser humano.

Em ratos juvenis, os tipos de toxicidade não diferem qualitativamente dos observados em ratos adultos. Contudo, os ratos juvenis são mais sensíveis. Com exposição a doses terapêuticas, observou-se evidência de sinais clínicos de hiperatividade do SNC e bruxismo, e algumas variações no crescimento (supressão temporária do ganho de peso corporal). Observaram-se efeitos no ciclo de cio com 5 vezes a exposição terapêutica humana. Observou-se, em ratos juvenis, uma redução da resposta ao alarme sonoro 1-2 semanas depois de uma exposição > 2 vezes à exposição terapêutica humana. Nove semanas após a exposição, este efeito já não foi observado.

## 6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

### 6.1 Lista dos excipientes

Conteúdo da cápsula:  
Lactose mono-hidratada  
Amido de milho  
Talco

Corpo da cápsula:  
Gelatina  
Dióxido de titânio (E171)

Cabeça da cápsula:  
Gelatina  
Dióxido de titânio (E171)

### 6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

### 6.3 Prazo de validade

3 anos.

### 6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 30°C.

### 6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Embalagens contendo 14, 21, 56 ou 84 cápsulas acondicionadas em blisters de PVC/PE/PVdC-Alu/PVdC.  
É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

#### 6.6 Precauções especiais de eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

#### 7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Farmoz – Sociedade Técnico Medicinal, S.A.  
Rua da Tapada Grande, nº2, Abrunheira  
2710-089 Sintra  
Portugal

#### 8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Registo nº 5635610 no INFARMED I.P. (56 cápsulas, 50 mg, blisters de PVC/PE/PVdC-Alu/PVdC).

#### 9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 10 de fevereiro de 2015  
Data da renovação da autorização de introdução no mercado: 04 de novembro de 2020

#### 10. DATA DE REVISÃO DO TEXTO