

DORENE TABS

Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.
Comprimidos
75 mg e 150 mg

BULA PARA PROFISSIONAL DE SAÚDE

Bula de acordo com a Resolução-RDC nº 47/2009

I – IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

DORENE TABS

pregabalina

APRESENTAÇÕES

Comprimidos de 75 mg ou 150 mg: embalagens com 7, 30 ou 60 comprimidos.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido de Dorene Tabs contém:

pregabalina 75 mg

Cada comprimido de Dorene Tabs contém:

pregabalina 150 mg

Excipientes: celulose microcristalina, crospovidona, dióxido de silício, copovidona e estearato de magnésio.

II – INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Este medicamento é destinado ao tratamento de:

- Dor neuropática em adultos.
- Epilepsia, como terapia adjuvante das crises parciais, com ou sem generalização secundária, em pacientes adultos.
- Transtorno de ansiedade generalizada (tag) em adultos.
- Fibromialgia: indicado para o controle da fibromialgia.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Dor neuropática

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

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

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

Em estudos clínicos controlados, 35% dos pacientes tratados com pregabalina e 18% dos pacientes recebendo placebo apresentaram uma melhora de 50% no escore da dor. Para pacientes que não apresentaram sonolência, tal melhora foi observada em 33% dos pacientes tratados com pregabalina e 18% dos pacientes tratados com placebo. Para os pacientes que apresentaram sonolência as taxas de resposta foram 48% para pregabalina e 16% para placebo.

Epilepsia

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

Transtorno de ansiedade generalizada (TAG)

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

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

Em estudos clínicos controlados (4-8 semanas de duração), 52% dos pacientes tratados com pregabalina e 38% dos pacientes tratados com placebo apresentaram no mínimo 50% de melhora ao final do tratamento em relação à linha de base (pré-tratamento).

Fibromialgia

A monoterapia com pregabalina 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 pregabalina

em todos os estudos de dose fixas produziu redução significativa na dor associada a fibromialgia em doses de 300 a 600 mg/dia (duas vezes ao dia).

Nos três estudos de dose fixa de 12 semanas, 40% dos pacientes tratados com pregabalina experimentaram 30% ou mais 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.

A pregabalina 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 pregabalina contra 29% com placebo). Conforme medido através do Questionário de Impacto da Fibromialgia (FIQ), a pregabalina resultou em melhora estatisticamente significativa na função comparado com pacientes tratados com placebo em 2 dos 3 estudos de dose fixa nos quais foram avaliados. O tratamento com pregabalina produziu melhora 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, MOSS 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 subescala do distúrbio do sono) foram mantidos para os pacientes tratados com pregabalina por período significativamente mais longo comparado com pacientes tratados com placebo. A pregabalina 600 mg/dia mostrou uma melhora adicional em pacientes que relataram problemas no sono em comparação com 300 e 450 mg/dia; efeitos médios sobre a dor, avaliação global e FIQ foram similares em 450 e 600 mg/dia, embora a dose de 600 mg tenha sido bem menos tolerada.

REFERÊNCIAS

- 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.
- SABATOWSKI R, GÁLVEZ R, CHERRY DA, JACQUOT F, VINCENT E, MAISONOBE P, VERSAVEL M. Pregabalin reduces pain and improves sleep and mood disturbances in patients with post-herpetic neuralgia: results of a randomised, placebo-controlled clinical trial. *Pain.*; v 109(1-2): p 26-35, 2004.
- PANDE, A.C., CROCKATT, J.G., FELTNER, D.E., et al. Pregabalin in generalized anxiety disorder: a placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry*; v 160: p. 533-540, 2003.
- PANDE AC, CROCKATT JG, FELTNER.DE, et al. Three randomised, placebo-controlled, doubleblind trials of pregabalin treatment of generalized anxiety disorder (GAD). *Eur Neuropsychopharmacol*; 10(Suppl 3): S344 (Abstr P.3.025), 2000.
- FELTNER, D.E., CROCKATT, J.G., DUBOVSKY, S.J., et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, fixed-dose, multicenter study of pregabalin in patients with generalized anxiety disorder. *J Clin Psychopharmacol*; v. 23: p. 240-249, 2003.
- RICKELS, K., POLLACK, M.H., FELTNER, D.E., et al. Pregabalin for treatment of generalized anxiety disorder: a 4- week, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial of pregabalin and alprazolam. *Arch Gen Psychiatry*; v. 62: p. 1022- 1030, 2005.
- POHL RB, FELTNER DE, FIEVE RR, et al. Efficacy of pregabalin in the treatment of generalized anxiety disorder: double-blind, placebo-controlled comparison of BID versus TID dosing. *J Clin Psychopharmacol*; v. 25: p. 151-158, 2005.
- MONTGOMERY, S.A., TOBIAS, K., ZORNBERG, G.L., et al. Efficacy and safety of pregabalin in the treatment of generalized anxiety disorder: a 6-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled comparison of pregabalin and venlafaxine. *J Clin Psychiatry*; v. 67: p. 771-782, 2006.
- MONTGOMERY S, CHATAMRA K, PAUER L, et al. Efficacy and safety of pregabalin in elderly people with generalised anxiety disorder. *Bri J Psych*; v. 193 (5): p. 389-394, 2008.
- 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.
- CROFFORD, L.J.; MEASE, P.J.; SIMPSON, S.L.; YOUNG, J.P. J.R.; MARTIN, S.A.; HAIG, G.M.; SHARMA, U. Fibromyalgia relapse evaluation and efficacy for durability of meaningful relief (FREEDOM): a 6-month, double-blind, placebo-controlled trial with pregabalin. *Pain* 2008; 136:419-431.
- MEASE PJ, RUSSELL IJ, ARNOLD LM, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial of pregabalin in the treatment of patients with fibromyalgia. *J Rheumatol* 2008; 35:502-14.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

O ingrediente ativo, pregabalina (ácido (S)-3-(aminometil)-5-metil-hexanóico), 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.

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

Propriedades farmacocinéticas

A farmacocinética da pregabalina no estado de equilíbrio é semelhante em voluntários 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 1 hora após administração tanto de doses únicas como múltiplas. A biodisponibilidade oral da pregabalina foi estimada em 90% ou mais, sendo independente da dose. Após repetidas administrações, o estado de equilíbrio é alcançado dentro de 24 a 48 horas. O índice de absorção da pregabalina é reduzido quando administrado com alimentos, resultando numa diminuição da $C_{\text{máx}}$ de aproximadamente 25-30% e retardo do $T_{\text{máx}}$ em aproximadamente 2,5 horas. Entretanto, a administração de pregabalina com alimentos não apresenta efeito clinicamente significativo sobre o grau de absorção deste medicamento.

Distribuição

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

Metabolismo

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

Eliminação

A pregabalina é eliminada da circulação sistêmica principalmente por excreção renal como fármaco inalterado.

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

É necessário o ajuste de dose em pacientes com função renal reduzida ou em pacientes submetidos à hemodiálise (vide “Posologia – Tabela 1”).

Linearidade / não-linearidade

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

Farmacocinética em grupos especiais de pacientes

Sexo

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

Insuficiência renal

O *clearance* da pregabalina é diretamente proporcional ao *clearance* de creatinina. Além disso, a pregabalina é removida do plasma por hemodiálise de modo eficaz (após 4 horas de hemodiálise, as concentrações plasmáticas de pregabalina ficam reduzidas em aproximadamente 50%). Como a eliminação renal é a principal via de excreção, é necessária a redução da dose em pacientes com insuficiência renal e suplementação da dose após hemodiálise (vide “Posologia – 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 da 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 à maior idade. Pode ser necessária redução na dose em pacientes com função renal comprometida devido à idade (vide “Posologia – Tabela 1”).

Lactantes

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

Dados de segurança pré-clínicos

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

Teratogenicidade

A pregabalina não foi teratogênica em camundongos, ratos ou coelhos. A toxicidade fetal em ratos e coelhos ocorreu somente com 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 maiores que a exposição máxima recomendada para humanos.

Mutagenicidade

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

Carcinogenicidade

Estudos de carcinogenicidade de 2 anos com pregabalina foram realizados com ratos e camundongos. Nenhum tumor foi observado em ratos expostos a até 24 vezes o valor médio da exposição humana na dose clínica máxima recomendada de 600 mg/dia. Em camundongos, não houve aumento da incidência de tumores com exposições semelhantes à média da exposição humana, mas observou-se um aumento da incidência de hemangiossarcoma com altas exposições. O mecanismo não-genotóxico da pregabalina, de indução de formação de tumores em camundongos, envolve alterações plaquetárias associadas à proliferação de células endoteliais. Estas alterações plaquetárias não estavam presentes em ratos ou humanos com base em dados clínicos de 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 uma exposição 2 vezes maior (resposta acústica de sobressalto) ou 5 vezes maior (aprendizado/memória) que a exposição terapêutica humana. Resposta acústica de sobressalto reduzida foi observada em ratos jovens, 1-2 semanas após uma exposição 2 vezes maior que a exposição terapêutica humana. Nove semanas após a exposição, este efeito não foi mais observado.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Dorene Tabs é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade conhecida à pregabalina ou a qualquer componente da fórmula.

5. 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 em tratamento com Dorene Tabs que apresentarem ganho de peso podem necessitar de ajuste da medicação hipoglicêmica.

Houve relatos, no período pós-comercialização, de reações de hipersensibilidade, incluindo casos de angioedema, associados ao uso da pregabalina. Dorene Tabs deve ser descontinuado imediatamente se ocorrerem sintomas de angioedema, tais como edema facial, perioral ou da via aérea superior.

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

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

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

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

A pregabalina não é conhecida como sendo 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 é o caso com 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 da pregabalina (por exemplo, desenvolvimento de tolerância, aumento da dosagem e comportamento de procura de droga).

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

Embora não tenha sido identificada nenhuma relação causal entre a exposição à pregabalina e insuficiência cardíaca congestiva, houve relatos pós-comercialização de insuficiência cardíaca congestiva em alguns pacientes recebendo a pregabalina. 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, a pregabalina deve ser administrada com cautela nesses pacientes (vide “Reações Adversas”).

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 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 suicida 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 suicida.

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

Uso durante a gravidez

Não há dados adequados sobre o uso da pregabalina em mulheres grávidas.

Estudos em animais com a pregabalina mostraram toxicidade reprodutiva (vide “Dados de Segurança Pré-Clínicos”). O risco potencial a humanos é desconhecido. Portanto, Dorene Tabs 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 para engravidar.

Categoria de risco na gravidez: C. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Uso durante a lactação

A pregabalina é excretada no leite de mães lactantes (vide “Características Farmacológicas – Propriedades Farmacocinéticas”). Como a segurança da pregabalina em lactentes é desconhecida, não é recomendada a amamentação durante o tratamento com pregabalina. Deve ser tomada uma decisão entre descontinuar a amamentação ou descontinuar o tratamento com pregabalina, levando em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício do tratamento para a mulher.

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

Efeitos sobre a habilidade de dirigir veículos e operar máquinas

A pregabalina pode causar tontura e sonolência que, portanto, podem prejudicar a habilidade de dirigir veículos 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 até que se saiba que este medicamento afeta a capacidade de executar tais atividades, pois a 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.

Uso em idosos, crianças e outros grupos de risco

Vide “Posologia”.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

A pregabalina provavelmente não produzirá, nem estará sujeita, a interações farmacocinéticas, uma vez que é predominantemente excretada inalterada na urina, sofre metabolismo desprezível em humanos (<2% da dose é 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 valpróico, 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 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 coadministrada com oxicodona, lorazepam ou etanol não resultaram em efeitos clinicamente importantes sobre a respiração. Em experiência pós-comercialização, houve relatos de insuficiência respiratória e coma em pacientes em tratamento com a pregabalina cápsulas e outros medicamentos depressores do SNC. 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 pregabalina e outros medicamentos depressores do SNC, inclusive em pacientes que abusam da substância. Há relatos pós-comercialização de eventos relacionados à redução da motilidade do trato gastrointestinal inferior (por exemplo, obstrução intestinal, íleo paralítico e 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

Armazenar em temperatura ambiente (de 15 °C a 30 °C). Proteger da luz e umidade.

Desde que respeitados os cuidados de armazenamento, o medicamento apresenta uma validade de 24 meses a contar da data de sua 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 e organolépticas

Dorene Tabs 75 mg: comprimidos brancos, redondos, biconvexos e com vinco em ambas as faces.

Dorene Tabs 150 mg: comprimidos brancos, redondos, biconvexos, lisos em uma das faces e com logotipo “a” na outra face.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Cada comprimido de Dorene Tabs de 75 mg ou 150 mg contém 75 mg ou 150 mg de pregabalina, respectivamente. A segurança e eficácia de Dorene Tabs somente é garantida na administração por via oral.

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

Dor neuropática

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

Epilepsia

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

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

Transtorno de ansiedade generalizada (TAG)

A dose varia de 150 a 600 mg/dia, divididas em duas ou três tomadas diárias. A necessidade para o tratamento deve ser reavaliada regularmente. A dose inicial eficaz recomendada de Dorene Tabs é de 75 mg duas vezes ao dia (150 mg/dia), com ou sem alimentos. Em estudos clínicos, a eficácia da pregabalina foi demonstrada em pacientes que receberam uma faixa de 150 a 600 mg/dia. Com base na resposta e tolerabilidade individuais do paciente, a dose pode ser aumentada para 300 mg ao dia após 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 Dorene Tabs 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 Dorene Tabs for descontinuado, recomenda-se que isto seja feito gradualmente durante um período mínimo de 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 “Propriedades Farmacocinéticas – Farmacocinética em Grupos Especiais de Pacientes – Insuficiência Renal”), conforme indicado na Tabela 1, utilizando a seguinte fórmula:

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

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

Tabela 1. Ajuste da dose de Dorene Tabs baseado na Função Renal

Clearance de creatinina (CL _{Cr}) (mL/min)	Dose diária total de Dorene Tabs (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) A 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 “Propriedades Farmacocinéticas – Farmacocinética em Grupos Especiais de Pacientes – Insuficiência Hepática”).

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

A segurança e a eficácia da pregabalina em pacientes pediátricos abaixo de 12 anos de idade ainda não foram estabelecidas. A segurança e eficácia da substância pregabalina não foram estabelecidas em pacientes adolescentes

(12 a 17 anos) para as indicações aprovadas (incluindo epilepsia). O uso em crianças não é recomendado (vide “Dados de Segurança Pré-clínicos”).

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

Pacientes idosos podem necessitar de redução da dose de DORENE TABS devido à diminuição da função renal (vide “Propriedades Farmacocinéticas – Farmacocinética em Grupos Especiais de Pacientes – Idosos (mais de 65 anos de idade)”).

Dose omitida

Caso o paciente esqueça de tomar Dorene Tabs 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.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Os estudos clínicos com a pregabalina envolveram mais de 12.000 pacientes expostos a ela, dos quais mais de 7.000 participaram de estudos duplo-cegos, placebo controlados.

As reações adversas mais frequentemente notificadas foram tontura e sonolência. As reações adversas foram, em geral, de intensidade leve a moderada. Em todos os estudos controlados, o índice de descontinuação devido a eventos adversos foi de 14% para pacientes

recebendo pregabalina e de 5% para pacientes recebendo placebo. As reações adversas mais comuns que resultaram em descontinuação nos grupos de tratamento com pregabalina foram tontura e sonolência.

Reações adversas selecionadas que foram relacionadas ao tratamento em uma análise conjunta de ensaios clínicos estão listadas na tabela abaixo por Classe de Sistema de Órgãos (SOC) e frequência:

Reações muito comuns ($\geq 1/10$).

Reações comuns ($\geq 1/100$ e $< 1/10$).

Reações incomuns ($\geq 1/1.000$ e $< 1/100$).

Reações raras ($\geq 1/10.000$ e $< 1/1.000$).

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 e hipoglicemia.
Psiquiátricos	
Comuns	Humor eufórico, confusão, irritabilidade, depressão, desorientação, insônia e 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, síncope e nistagmo.
Raros	Crise de pânico, desinibição, apatia e disgrafia.
Sistema nervoso	
Muito comuns	Tontura e sonolência
Comuns	Ataxia, coordenação anormal, tremores, disartria, amnésia, dificuldade de memória, distúrbios de atenção, parestesia, hipostesia, sedação, transtorno de equilíbrio, disdiadococinesia e letargia.
Incomuns	Síncope, mioclonia, hiperatividade psicomotora, discinesia, hipotensão postural, vertigem postural, tremor de intenção, nistagmo, transtornos cognitivos, transtornos da fala, hiporreflexia, hiperestesia e sensação de queimação.
Raros	Estupor, parosmia, hipocinesia, ageusia e disgrafia.
Oftalmológicos	
Comuns	Visão turva e 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 e irritação ocular.
Raros	Oscilopsia, percepção visual de profundidade alterada, midríase, estrabismo e brilho visual.
Auditivos e de labirinto	
Comuns	Vertigem
Incomuns	Hiperacusia
Cardíacos	
Incomuns	Taquicardia, bloqueio atrioventricular de primeiro grau e bradicardia sinusal.
Raros	Taquicardia sinusal e arritmia sinusal.
Vasculares	
Incomuns	Hipotensão arterial, hipertensão arterial, ondas de calor, rubores e frio nas extremidades.
Respiratórios, torácicos e mediastinais	
Incomuns	Dispneia, epistaxe, tosse, congestão nasal, rinite e ronco.
Raros	Aperto na garganta, secreta nasal, coriza
Gastrointestinais	
Comuns	Vômitos, constipação, flatulência, distensão abdominal, boca seca
Incomuns	Refluxo gastroesofágico, hipersecreção salivar e hipoestesia oral.
Raros	Ascite, pancreatite e disfagia.
Pele e tecido subcutâneo	
Incomuns	Erupções cutâneas papulares (<i>rash</i>), urticária e sudorese.
Raros	Suor frio
Musculoesqueléticos e tecido conjuntivo	
Comuns	Espasmo muscular, artralgia, dor lombar, dor nos membros e espasmo cervical.
Incomuns	Inchaço articular, mialgia, espasmo muscular, dor cervical e rigidez muscular.
Raros	Rabdomiólise
Renais e urinários	
Incomuns	Incontinência urinária e disúria.
Raros	Insuficiência renal e oligúria.
Sistema reprodutor e mama	
Incomuns	Disfunção erétil, disfunção sexual, retardo na ejaculação, e dismenorreia.
Raros	Dor mamária, amenorreia, secreção de mama e ginecomastia.
Gerais	

Comuns	Edema periférico, edema, marcha anormal, quedas, sensação de embriaguez, sensação anormal e fadiga.
Incomuns	Edema generalizado, aperto no peito, dor, pirexia, sede, calafrio e astenia.
Exames Laboratoriais	
Comuns	Aumento de peso
Incomuns	Elevação de creatina fosfoquinase sanguínea, elevação de alanina aminotransferase, elevação de aspartato aminotransferase, elevação da glicose sanguínea, diminuição da contagem de plaquetas, diminuição do potássio sanguíneo e diminuição de peso.
Raros	Diminuição de leucócitos e elevação da creatinina sanguínea.

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

Sistema imune: incomuns: angioedema, reação alérgica e hipersensibilidade.

Sistema nervoso: muito comuns: dor de cabeça, perda de consciência e prejuízo mental.

Cardíacos: rara: insuficiência cardíaca congestiva.

Oftalmológicos: rara: ceratite.

Gastrointestinais: incomuns: edema de língua, diarreia e náusea.

Geral: incomum: mal-estar.

Pele e tecido subcutâneo: incomuns: inchaço da face e prurido.

Renais e urinários: rara: retenção urinária.

Respiratório, torácico e mediastinal: rara: edema pulmonar.

Psiquiátricos: incomum: agressividade. Rara: ideação suicida.

Idosos (acima de 65 anos de idade)

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

Atenção: este produto é um medicamento que possui nova forma farmacêutica no país e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

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

Em experiência pós-comercialização, os eventos adversos mais comumente relatados quando houve superdosagem de pregabalina incluem distúrbios afetivos, sonolência, estado de confusão mental, depressão, agitação e inquietação.

O tratamento da superdose com Dorene Tabs deve incluir medidas gerais de suporte, podendo ser necessária hemodiálise (vide “Posologia – Tabela 1”).

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

III – DIZERES LEGAIS

Registro: 1.0573.0464

Registrado por:

Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.

Av. Brigadeiro Faria Lima, 201 - 20º andar

São Paulo - SP

CNPJ 60.659.463/0029-92

Indústria Brasileira

Produzido por:

Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.

Guarulhos - SP

VENDA SOB PRESCRIÇÃO COM RETENÇÃO DA RECEITA



Histórico de Alterações da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
27/11/2025	-	10451- MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	VP I-IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? III – DIZERES LEGAIS VPS I-IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO 9. REAÇÕES ADVERSAS III – DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Comprimidos 75 mg e 150 mg
09/04/2024	0447023/24-1	10451- MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	17/05/2023	0500187/23-1	11098 - RDC 73/2016 - NOVO - Inclusão de nova apresentação restrita ao número de unidades farmacotécnicas	31/07/2023	APRESENTAÇÕES	VP/VPS	Comprimidos 75 mg e 150 mg
14/10/2021	4064187/21-1	10451- MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	30/09/2021	3854024/21-0	11017 - RDC 73/2016 - NOVO - Inclusão de local de embalagem primária do medicamento		DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Comprimidos 75 mg e 150 mg

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
17/12/2020	4468133/20-0	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no bulário - RDC 60/12	30/11/2020	HMP2021	10242 - MEDICAMENTO NOVO - Histórico de Mudanças do Produto com inclusão de modificação exclusiva HMP	NA	VP 5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? VPS 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO. 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	Comprimidos 75 mg e 150 mg
16/09/2020	3151071/20-0	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	VP 1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO? 2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA? 3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? VPS 1. INDICAÇÕES 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS		Comprimidos 75 mg e 150 mg
25/07/2019	0955717/19-2	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação	30/05/2019	0483514/19-0	11017 – RDC 73/2016 - NOVO –	30/05/2019	VP Apresentações III – Dizeres Legais VPS Apresentações	VP/VPS	Comprimidos 75 mg e 150 mg

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
		de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12			Inclusão de local de embalagem primária do medicamento		III – Dizeres Legais		
10/08/2018	0790200/18-0	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A – Inclusão Inicial	VP/VPS	Comprimidos 75 mg e 150 mg