INSIT

Apsen Farmacêutica S.A.
Cápsula dura
50 mg

APSEN FARMACÊUTICA S/A
www.apsen.com.br
Rua Barão do Rio Branco, 835
Santo Amaro . 04753-001
São Paulo . SP . Brasil
Tel. +55 11 5645.5011
Fax. +55 11 5641.2305

INSIT

pregabalina

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA

APRESENTAÇÕES

Cápsula dura de 50 mg. Caixa com 15 ou 30 cápsulas duras.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada cápsula dura contém:

pregabalina.....50 mg

excipientes.....1 cápsula

Excipientes: lactose monoidratada, amido, povidona, talco, gelatina, água purificada, dióxido de titânio, vermelho de eritrosina dissódica (corante FD&C nº3) e azul brilhante (corante FD&C nº1).

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Dor Neuropática

Insit (pregabalina) é indicado para o tratamento da dor neuropática, dor causada por lesão ou disfunção do sistema nervoso, como ocorre, por exemplo, na neuropatia diabética, neuropatia pós - herpética e na lesão medular em adultos.

Epilepsia

Insit é indicado como terapia adjunta das crises parciais, com ou sem generalização secundária.

Transtorno de Ansiedade Generalizada (TAG)

Insit é indicado para o tratamento do Transtorno de Ansiedade Generalizada (TAG) em adultos.

Fibromialgia

Insit é indicado para o controle de fibromialgia.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Dor Neuropática

A pregabalina foi avaliada em 9 estudos clínicos controlados por até 13 semanas 2 vezes por dia e até 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 foram similares.

Dor neuropática associada à neuropatia periférica diabética

Estudos duplo-cegos, controlados com placebo e multicêntricos, respeitando o esquema posológico de 3 vezes ao dia, avaliaram a eficácia de pregabalina em pacientes com diagnóstico de polineuropatia diabética. Os pacientes foram randomizados em dois grupos, grupo tratado com pregabalina e grupo placebo. Em ambos os estudos, a eficácia de pregabalina para a redução de pelo menos 50% da dor foi comprovada com uma diferença estatisticamente significativa.

Neuralgia pós-herpética

Em dois estudos duplo-cegos, randomizados e placebo-controlados, a eficácia de pregabalina foi superior à do placebo no alívio da dor associada à neuropatia pós-herpética. Além disso, houve uma melhora estatisticamente significativa do sono no grupo tratado com pregabalina pela menor interferência do sono pela dor. Um dos estudos mostrou uma redução de pelo menos 30% de dor em 63% dos pacientes tratados com pregabalina versus 25% no grupo placebo.

Dor neuropática associada à lesão medular

A eficácia de pregabalina na dor neuropática associada à lesão medular foi estabelecida em dois estudos multicêntricos, duplo-cegos e placebo-controlados, um de 12 semanas e outro de 17 semanas de duração. Ambos os estudos confirmaram a eficácia estatisticamente significativa da pregabalina em reduzir progressivamente o escore da dor. Além disso, ao longo dos estudos, foi observado um aumento crescente e gradual da proporção de pacientes com redução significativa da dor. Alguns pacientes apresentaram a redução da dor desde a primeira semana de tratamento, a qual persiste ao longo dos estudos.

Epilepsia

A pregabalina foi avaliada em 3 estudos clínicos controlados de 12 semanas de duração com esquema posológicos de 2 ou 3 vezes ao dia. 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 tiveram no mínimo 50% de melhora ao final do tratamento em relação à linha de base

(pré-tratamento), aferida pela diferença na pontuação segundo a Escala de Avaliação da Ansiedade de Hamilton, avaliada nestes dois momentos.

Fibromialgia

A eficácia, o perfil de segurança e a tolerabilidade de pregabalina foram estabelecidos através dos seguintes estudos consistentes: um estudo duplo-cego, controlado com placebo e multicêntrico de 14 semanas, além de demonstrar a eficácia da pregabalina em fibromialgia, não constou a superioridade de 600mg ao dia em relação a 450mg ao dia. Além disso, foi observado um aumento de eventos adversos, diretamente proporcional ao aumento da dose. Em outro estudo, randomizado de 6 meses, avaliando a taxa de abandono do tratamento pela ineficácia ou pelo aparecimento de eventos adversos, 53% dos pacientes tratados com pregabalina tiveram uma redução significativa da dor e mantiveram a resposta terapêutica por 26 semanas de estudo, versus apenas 33% no grupo placebo. Alguns pacientes apresentaram uma redução da dor desde a primeira semana do tratamento, e a eficácia se manteve ao longo do período do estudo. Além disso, o tratamento com pregabalina também proporcionou um período mais longo livre da dor em relação ao grupo placebo, fato evidenciado por vários instrumentos de avaliação da dor.

Referências:

- Bula Lyrica® publicada no Bulário eletrônico da ANVISA.
- Bula Lyrica® disponível no FDA.
- Product lnformation: LYRICA(R) oral capsules, pregabalin oral capsules. Pflzer, Inc, New York, NY, 2007. Doi: 10.1016/j.jpain.2008.03.013. Epub 2008 Jun 3.
- vanSeventer R, Feister HA, Young JP, et al: Efficacy and tolerability of twice-daily pregabalin for treating pain and related sleep interference in postherpetic neuralgia: a 13-week, randomized trial. Curr Med Res Opin 2006; 22(2):375-384.
- Dworkin RH, Corbin AE, Young JP, et al: Pregabalin for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomized, placebo-controlled trial. Neurology 2003; 60(8):1274-1283.
- Cardenas DD, Nieshoff EC, Suda K, et al: A randomized trial of pregabalin in patients with neuropathic pain due to spinal cord injury. Neurology 2013; 80(6):533-539.
- Siddall PJ, Cousins MJ, Otte A, et al: Pregabalin in central neuropathic pain associated with spinal cord injury: a placebo-controlled trial. Neurology 2006; 67(10):1792-1800
- Arnold LM et al. A 14-week, randomized, double-blinded, placebo-controlled monotherapy trial of pregabalin in patients with fibromyalgia. J Pain. 2008 Sep;9(9):792-805.
- Crofford LJ et al. Fibromyalgia relapse evaluation and efficacy for durability of meaningful relief (FREEDOM): a 6-month, double-blind, placebo-controlled trial with pregabalin. Pain. 2008 Jun;136(3):419-31.

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 auxiliar (proteína α2-δ) dos canais de cálcio voltagem-dependentes no sistema nervoso central, deslocando fortemente a [3H]- gabapentina.

Duas evidências indicam que a ligação da pregabalina ao sitio α2-δ é necessária para a atividade analgésica e anticonvulsiva em modelos animais: (1) estudos com o enantiômero-R inativo e outros derivados estruturais da pregabalina e (2) estudos com a pregabalina em camundongos mutantes com ligação defeituosa do fármaco à proteína α2 δ. Além disso, a pregabalina reduz a liberação de vários neurotransmissores, incluindo o glutamato, noradrenalina e substância P. O significado desses efeitos na farmacologia clínica da pregabalina não é conhecido.

A pregabalina não apresenta afinidade por sítios de receptor, nem altera respostas associadas à ação de vários medicamentos comuns no tratamento de crises epilépticas ou dor. A pregabalina não interage com qualquer receptor GABAA ou GABAB; não é convertida metabolicamente em GABA ou em agonista GABA; não é um inibidor da assimilação nem degradação do GABA.

A pregabalina inibe comportamentos relacionados à dor em modelos animais de dor neuropática e pós-cirúrgica, incluindo a hiperalgesia e a alodinia.

A pregabalina também é ativa em modelos animais de crises epilépticas, incluindo as tônicas do extensor por eletrochoque máximo em camundongos ou ratos, crises clônicas induzidas pelo pentilenotetrazol, crises comportamentais e eletrográficas em ratos com abrasamento hipocampal e crises tônico-clônicas em camundongos audiogênicos DBA/2. A pregabalina não reduz a incidência de crises espontâneas de ausência na Epilepsia Genética de Ausência em Ratos de Estrasburgo.

Propriedades Farmacocinéticas

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

Absorção

A pregabalina é rapidamente absorvida quando administrada em jejum, com o pico das concentrações plasmáticas ocorrendo dentro de 1 hora após administração tanto de doses únicas como múltiplas. A biodisponibilidade oral da pregabalina foi estimada em ≥ 90%, sendo independente da dose. Após repetidas administrações, o estado de equilíbrio é alcançado dentro de 24 a 48 horas. O índice de absorção da pregabalina é reduzido quando administrado com alimentos, resultando numa diminuição da Cmáx de aproximadamente 25-30% e retardo do Tmáx 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 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

Raça

A exposição ao fármaco pregabalina não é influenciada pela raça (caucasianos, negros, hispânicos e asiáticos).

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 de pregabalina.

Idosos (mais de 65 anos de idade)

O *clearance* da pregabalina tende a diminuir com o avanço da idade. Esta diminuição no *clearance* da pregabalina oral está relacionada com as reduções no *clearance* de creatinina associadas à maior idade. Pode ser necessária redução na dose em pacientes com função renal comprometida devido à idade (vide "Posologia - Tabela 1").

4. CONTRAINDICAÇÕES

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

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

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

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

Angioedema

Houve relatos de angioedema em pacientes durante o tratamento inicial e crônico com pregabalina. Sintomas específicos incluem inchaço da face, boca (língua, lábios e gengivas) e do pescoço (garganta e laringe). Houve relatos de angioedema com risco de vida, com comprometimento respiratório que requereram tratamento de emergência. Insit deve ser descontinuado imediatamente em pacientes com estes sintomas.

Devem ser tomadas precauções quando prescrever Insit para pacientes que tiveram um episódio anterior de angioedema. Adicionalmente, os pacientes que estão em tratamento concomitante com outros medicamentos associados ao angioedema (por exemplo, inibidores da enzima conversora de angiotensina [inibidores da ECA]) podem estar em maior risco de desenvolver angioedema.

Hipersensibilidade

Houve relatos de hipersensibilidade em pacientes logo após o início do tratamento com pregabalina. As reações adversas incluíram vermelhidão da pele, bolhas, urticária, prurido, dispneia e chiado no peito. Insit deve ser descontinuado imediatamente em pacientes com estes sintomas.

Retirada de drogas antiepilépticas (DAE)

Tal como acontece com todas as drogas antiepilépticas, Insit deve ser retirado gradualmente para minimizar o potencial aumento da frequência de crises convulsivas em pacientes com distúrbios convulsivos. Se Insit for descontinuado, deve ser feito gradualmente durante um período mínimo de 1 semana.

Comportamento e ideação suicida

Drogas antiepilépticas, incluindo Insit, aumentam o risco de pensamentos ou comportamento suicida em pacientes medicados com estes medicamentos independente da indicação. Os pacientes tratados com quaisquer drogas antiepilépticas para qualquer indicação devem ser monitorizados para o aparecimento ou agravamento da depressão, pensamentos ou comportamento suicida, e/ou quaisquer alterações incomuns no humor ou comportamento.

Meta-análises de 199 ensaios clínicos controlados com placebo (monoterapia e terapia adjuvante) de 11 drogas antiepilépticas diferentes mostraram que os pacientes randomizados para uma das drogas antiepilépticas tinha aproximadamente o dobro do risco (risco relativo ajustado 1.8, 95% Cl:1.2, 2.7) de pensamento ou comportamento suicida em comparação com pacientes randomizados para placebo. Nestes ensaios, que tiveram uma duração média do tratamento de 12 semanas, a taxa de incidência estimada de comportamento ou ideação suicida entre os 27.863 pacientes tratados com DAE foi de 0,43%, contra 0,24% entre os 16.029 pacientes tratados com placebo, o que representa um aumento de aproximadamente um caso de pensamentos ou de comportamento suicidas para cada 530 pacientes tratados. Houve quatro suicídios em pacientes tratados com drogas nos ensaios e nenhum entre os pacientes tratados com placebo, mas o número é muito pequeno para permitir qualquer conclusão com relação ao efeito da droga sobre o suicídio.

O aumento do risco de pensamentos ou comportamento suicidas com DAE foi observada com uma semana após o início do tratamento com DEA e persistiu durante todo o período de tratamento avaliados. Uma vez que a maioria dos estudos incluídos na análise não se estendeu por mais de 24 semanas, o risco de pensamentos ou comportamento suicidas além das 24 semanas não pôde ser avaliado.

O risco de pensamentos ou comportamentos suicidas foi consistente entre os medicamentos nos dados analisados. O achado de maior risco com DEAs de diferentes mecanismos de ação e toda uma gama de indicações sugerem que o risco se aplica a todos os DAEs utilizados para qualquer indicação. O risco não variou substancialmente por idade (5-100 anos) nos ensaios clínicos analisados. A Tabela 2 apresenta o risco absoluto e relativo por indicação de todos os DAEs avaliados.

Tabela 2 Risco por indicação de drogas antiepilépticas na análise conjunta

Indicação	Pacientes tratados com placebo em eventos por 1000 pacientes	Pacientes tratados com DEA em eventos por 1000 pacientes	Risco relativo: Incidência de eventos em pacientes tratados com DEA/Incidência em pacientes tratados com placebo	Diferença do risco: Pacientes adicionais tratados com medicamentos em eventos por 1000 pacientes
Epilepsia	1.0	3.4	3.5	2.4
Psiquiatria	5.7	8.5	1.5	2.9

Outros	1.0	1.8	1.9	0.9
Total	2.4	4.3	1.8	1.9

O risco relativo de pensamentos ou comportamentos suicidas foi maior em ensaios clínicos para a epilepsia do que em ensaios clínicos para condições psiquiátricas ou outras, mas as diferenças de risco absoluto foram semelhantes para a epilepsia e indicações psiquiátricas.

Quando considerada a prescrição de Insit ou qualquer outro DAE deve equilibrar o risco de pensamentos ou comportamentos suicidas com o risco de doença não tratada. Epilepsia e muitas outras doenças para as quais são prescritos DAE estão associadas com morbidade e mortalidade e um aumento do risco de pensamentos e comportamentos suicidas. Se pensamentos e comportamentos suicidas surgirem durante o tratamento, o médico deve considerar se o aparecimento desses sintomas em qualquer paciente pode estar relacionado com a doença a ser tratada.

Os pacientes, seus cuidadores, e as famílias devem ser informados que DAE aumentam o risco de pensamentos e comportamentos suicidas e devem ser advertidos sobre a necessidade de estar alerta para o surgimento ou piora dos sinais e sintomas de depressão, as alterações incomuns no humor ou comportamento, ou o surgimento de pensamentos ou comportamento suicida ou pensamentos sobre a auto-mutilação. Comportamentos de preocupação deve ser imediatamente comunicado aos cuidadores e/ou médico.

Edema periférico

O tratamento com Insit pode causar edema periférico. Em ensaios de curta duração com pacientes sem doença cardíaca ou doença vascular periférica clinicamente significativas, não houve associação aparente entre edema periférico e complicações cardiovasculares, como a hipertensão ou insuficiência cardíaca congestiva. O edema periférico não foi associado a alterações laboratoriais sugestivas de deterioração da função renal ou hepática.

Em ensaios clínicos controlados, a incidência de edema periférico foi de 6% no grupo de pregabalina versus 2% no grupo de placebo. Em ensaios clínicos controlados, 0,5% dos pacientes tratados com pregabalina e 0,2% pacientes que receberam placebo retirou devido a edema periférico.

Elevada frequência de ganho de peso e edema periférico foram observados em pacientes que tomam conjuntamente pregabalina e o agente antidiabético tiazolidinedionas em comparação com os pacientes que tomam ambas as drogas isoladamente. A maioria dos pacientes que utilizam os agentes antidiabéticos de tiazolidinadiona, na base de dados de segurança global eram participantes de estudos de dor associada a neuropatia periférica diabética. Nesta população, edema periférico foi relatado em 3% (2/60) dos pacientes que estavam usando antidiabéticos tiazolidinadionas isoladamente, 8% (69/859) dos pacientes que foram tratados apenas com pregabalina, e 19% (23/120) dos pacientes que estavam sendo tratados com ambos pregabalina e o antidiabético tiazolidinadiona. Da mesma forma, o ganho de peso foi relatado em 0% (0/60) dos pacientes tratados com tiazolidinadionas isoladamente; 4% (35/859) dos pacientes tratados com pregabalina isoladamente; e 7,5% (9/120) dos pacientes utilizando ambas as drogas.

A classe de drogas antidiabéticas das tiazolidinedionas pode causar ganho de peso e/ou retenção de líquidos, possivelmente, exacerbando ou levando a insuficiência cardíaca, deve ser tomado cuidado quando se coadministra pregabalina e estes agentes.

Uma vez que existem dados limitados sobre insuficiência cardíaca congestiva, em pacientes com estado cardíaco *New York Heart Association (NYHA)* classes III ou IV, pregabalina deve ser usada com precaução.

Tonturas e sonolência

Insit pode causar tonturas e sonolência. Os pacientes devem ser informados que a tontura e sonolência relacionada ao uso de Insit pode prejudicar a sua capacidade de executar tarefas como dirigir ou operar máquinas.

Nos ensaios controlados com pregabalina, 31% dos pacientes tratados com pregabalina tiveram tontura, em comparação com 9% dos pacientes tratados com placebo; sonolência foi experimentada por 22% dos pacientes tratados com pregabalina em comparação com 7% dos pacientes tratados com placebo. Tonturas e sonolência começam geralmente logo após o início da terapia com pregabalina e ocorreram mais frequentemente com doses mais elevadas. Tonturas e sonolência foram as reações adversas mais frequentemente levam à suspensão do medicamento (4% cada) nos estudos controlados. Nos pacientes tratados com pregabalina relatando essas reações adversas em curto prazo, nos estudos controlados, a tontura persistiu até a última dose em 30% e sonolência persistiu até a última dose em 42% dos pacientes.

Ganho de Peso

Tratamento com pregabalina pode causar ganho de peso. Em ensaios clínicos controlados com pregabalina de até 14 semanas, um ganho de 7% ou mais em peso de linha de base foi observada em 9% de pacientes tratados com pregabalina e 2% dos pacientes tratados com placebo. Poucos pacientes tratados com pregabalina (0,3%) retiraram-se dos estudos controlados devido ao ganho de peso. O ganho de peso associado à pregabalina foi relacionada com a dose e tempo de exposição, mas não parece estar associada com a linha de base do IMC, sexo ou idade. O ganho de peso não foi limitado a pacientes com edema (ver Advertências e Precauções).

Embora o ganho de peso não foi associado a alterações clinicamente importantes na pressão arterial em estudos controlados de curto prazo, os efeitos cardiovasculares a longo prazo de ganho de peso associado à pregabalina são desconhecidas.

Entre os diabéticos, os pacientes tratados com pregabalina ganharam uma média de 1,6 kg (variando de - 16 a 16 kg), em comparação com uma média de 0,3 kg (variação: - 10 a 9 kg), ganho de peso em pacientes tratados com placebo. Em uma coorte de 333 pacientes diabéticos que receberam pregabalina por pelo menos 2 anos, o ganho de peso foi de 5,2 kg.

Embora os efeitos do ganho de peso associado à pregabalina no controle glicêmico não foram avaliados sistematicamente, em ensaios clínicos controlados e abertos de longo prazo com pacientes diabéticos, o tratamento com pregabalina não pareceu estar associado à perda do controle glicêmico (medida pelo HbA1C).

Interrupção abrupta ou rápida

Após a interrupção abrupta ou rápida de pregabalina, alguns pacientes relataram sintomas como insônia, náusea, ansiedade, dor de cabeça e diarreia. Há relato, na literatura científica, de encefalopatia associada à retirada abrupta de pregabalina. A dose de Insit deve ser gradualmente reduzida ao longo de um mínimo de uma semana em vez de interrompido abruptamente.

Potencial Oncogênico

Em estudos padrão pré-clínicos de carcinogenicidade ao longo da vida *in vivo* de pregabalina, uma inesperada alta incidência de hemangiossarcoma foi identificado em duas linhagens diferentes de camundongos. O significado clínico deste achado é desconhecido. A experiência clínica durante a pré-comercialização do produto não fornece meios diretos para avaliar seu potencial para induzir tumores em seres humanos.

Em estudos clínicos com vários grupos de pacientes, abrangendo 6.396 pacientes/ano de exposição em pacientes > 12 anos de idade, o aparecimento ou agravamento de tumores pré-existentes foram relatadas em 57 pacientes. Sem o conhecimento da incidência de base e recorrência em populações semelhantes não tratados com pregabalina, é impossível saber se a incidência observada nestes grupos é ou não é afetada pelo tratamento.

Efeitos oftalmológicos

Em estudos controlados, uma maior proporção de pacientes tratados com pregabalina notificou visão turva (7%) do que os pacientes tratados com placebo (2%), o que se resolveu, na maioria dos casos, com a continuação da terapêutica. Menos de 1% dos pacientes interromperam o tratamento devido a eventos relacionados com a visão (visão turva, principalmente).

Teste oftalmológico prospectivamente planejado, incluindo o teste de acuidade visual, teste do campo visual formal e exame de fundo de olho dilatado, foi realizado em mais de 3600 pacientes. Nestes pacientes, a acuidade visual foi reduzida em 7% dos pacientes tratados com pregabalina, e 5% dos pacientes tratados com placebo. Alterações do campo visual foram detectadas em 13% dos pacientes tratados com pregabalina, e 12% dos pacientes tratados com placebo. Alterações de retina foram observadas em 2% dos pacientes tratados com pregabalina e 2% dos pacientes tratados com placebo.

Embora o significado clínico dos achados oftalmológicos seja desconhecido, os pacientes devem ser informados de que, se ocorrer alterações na visão, seu médico deverá ser informado. Se distúrbio visual persistir, uma avaliação adicional deve ser considerada. Uma avaliação mais frequente deve ser considerada para pacientes que já são monitorados rotineiramente para condições oculares.

Exames Laboratoriais:

Creatina Quinase Elevações

O tratamento com pregabalina foi associado a elevações da creatina quinase. Alterações médias na creatina quinase da linha de base para o valor máximo foi de 60U/L para os pacientes tratados com pregabalina e 28U/L para os pacientes tratados com placebo. Em todos os ensaios clínicos em várias populações de pacientes, 1,5% dos pacientes tratados com pregabalina e 0,7% dos pacientes tratados com placebo tinha um valor de creatina quinase, pelo menos, três vezes o limite superior normal. Três sujeitos tratados com pregabalina tiveram relatos de eventos como rabdomiólise em ensaios clínicos pré-comercialização. A relação entre esses eventos de miopatia e pregabalina não é completamente compreendido, porque os casos documentados tinham fatores que podem ter causado ou contribuído para a ocorrência destes eventos. Os prescritores devem instruir os pacientes a relatar imediatamente dor inexplicável muscular, sensibilidade ou fraqueza, especialmente se estes sintomas musculares são acompanhados de mal-estar ou febre. O

tratamento com pregabalina deve ser descontinuado se miopatia for diagnosticada ou suspeita ou se ocorrerem níveis acentuadamente elevados de creatina quinase.

Diminuição da contagem de plaquetas

O tratamento com pregabalina foi associado com uma diminuição na contagem de plaquetas. Indivíduos tratados com pregabalina experimentaram um decréscimo máximo significativo na contagem de plaquetas de $20x10^3$/µL, em comparação com $11x10^3$/µL em pacientes tratados com placebo. Na base de dados global de ensaios controlados, 2% de pacientes tratados com placebo e 3% dos pacientes tratados com pregabalina experimentaram uma diminuição clinica potencialmente significativa do número de plaquetas, definido como 20% abaixo do valor da linha de base e $<150x10^3$µL. Um único paciente tratado com pregabalina desenvolveu uma trombocitopenia grave, com uma contagem de plaquetas inferior a $20x10^3$/mL. Em ensaios clínicos randomizados, pregabalina não foi associada a um aumento de reações adversas relacionadas com sangramento.

Prolongamento do intervalo PR

O tratamento com pregabalina foi associado com prolongamento do intervalo PR. Em análise de dados de estudos clínicos de ECG, a média de aumento do intervalo de PR foi de 3-6ms em doses de pregabalina ≥300mg/dia. Essa diferença significa que a mudança não foi associada a um elevado risco de aumento de PR ≥25% da linha de base, uma elevação da percentagem de indivíduos com PR durante o tratamento >200ms, ou um aumento do risco de reações adversas de bloqueio atrioventricular de segundo ou terceiro grau.

As análises de subgrupos não identificaram um aumento do risco de prolongamento do intervalo PR em pacientes com valores basais prolongados de PR ou em pacientes tomando outros medicamentos para prolongamento do PR. No entanto, estas análises não podem ser consideradas definitivas por causa do número limitado de pacientes nestas categorias.

Gravidez e lactação

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

Estudos em animais mostraram toxicidade reprodutiva (vide “Dados de Segurança Pré-Clínicos"). O risco potencial a humanos é desconhecido. Portanto, Insit não deve ser utilizado durante a gravidez, a menos que o benefício à mãe justifique claramente o risco potencial ao feto. Métodos contraceptivos eficazes devem ser utilizados por mulheres com potencial de engravidar.

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

Não se sabe se a pregabalina é excretada no leite materno de humanos. Entretanto, está presente no leite de ratas. Portanto, a amamentação não é recomendada durante o tratamento com Insit.

Efeitos sobre a Habilidade da Dirigir e Operar Máquinas

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

Populações especiais

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

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.

A SEGURANÇA E A EFICÁCIA DE PREGABALINA EM PACIENTES ABAIXO DE 18 ANOS DE IDADE NÃO FORAM ESTABELECIDAS.

Teratogenicidade

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

Mutagenicidade

A pregabalina não é genotóxica, baseando-se nos resultados de uma bateria de testes in vitro e in vivo.

Carcinogenicidade

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

Em ratos jovens a toxicidade não diferiu qualitativamente da observada em ratos adultos. Entretanto, os ratos jovens foram mais sensíveis. Em exposições terapêuticas houve evidência de sinais clínicos de hiperatividade do SNC e bruxismo e algumas alterações no crescimento (supressão transitória do ganho de peso corporal). Foi observado efeito

sobre o ciclo do oistros (período fértil) com 5 vezes a exposição terapêutica humana.
Efeitos neurocomportamentais/cognitivos foram observados em ratos jovens 1-2 semanas após a exposição >2 vezes (resposta acústica de sobressalto) ou >5 vezes (aprendizado/memória) a exposição terapêutica humana. Resposta acústica de sobressalto reduzida foi observada em ratos jovens, 1-2 semanas após exposição >2 vezes a exposição terapêutica humana. Nove semanas após a exposição, este efeito não foi mais observado.

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 retinal 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.

Este medicamento contém LACTOSE.

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% de uma dose recuperada na urina como metabólitos), não inibe o metabolismo de fármacos *in vitro* e nem se liga a proteínas plasmáticas.
Do mesmo modo, em estudos *in vivo*, nenhuma interação farmacocinética clinicamente relevante foi observada entre a pregabalina e a fenitoína, carbamazepina, ácido 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 de pregabalina com os contraceptivos orais noretisterona e/ou etinilestradiol não influencia a farmacocinética de qualquer um dos agentes no estado de equilíbrio. A pregabalina pode potencializar os efeitos do etanol e lorazepan.
Em estudos clínicos controlados, doses orais múltiplas de pregabalina coadministrada com oxicodona, lorazepam ou etanol não resultaram em efeitos clinicamente importantes sobre a respiração. Houve relatos de insuficiência respiratória e coma em pacientes sob tratamento de pregabalina e outros medicamentos depressores do SNC. A pregabalina parece ser aditiva no prejuízo da função cognitiva e coordenação motora grosseira causado pela oxicodona.
Há relatos de eventos relacionados à redução da função do trato gastrintestinal inferior (por ex, obstrução intestinal, íleo paralítico, constipação) quando a pregabalina foi coadministrada com medicamentos que têm o potencial para produzir constipação, tais como analgésicos opióides.
Não foram conduzidos estudos de interação farmacodinâmica especifica em voluntários idosos.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Insit (pregabalina) deve ser mantido em temperatura ambiente (entre 15 e 30ºC), protegido da luz e umidade.
Prazo de validade: 24 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.
Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Características físicas e organolépticas
A cápsula dura de Insit de 50 mg é de corpo branco e tampa rosa, contendo pó branco isento de partículas estranhas.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR
Dor Neuropática
Neuropatia periférica diabética: A dose recomendada de Insit para tratamento de dor neuropática associada à neuropatia periférica diabética é de, no máximo, 100mg três vezes ao dia (300mg/dia) em pacientes com *clearance* de creatinina (Clcr) de pelo menos 60mL/min. A titulação de dose deve iniciar com 50mg três vezes ao dia (150mg/dia) e pode ser aumentada para 300mg/dia dentro de uma semana, dependendo da eficácia e tolerabilidade. Doses acima de 300mg/dia não são recomendadas devido aos eventos adversos dose-dependentes e nenhum benefício significativo adicional foi demonstrado durante estudos clínicos usando dose de 600mg/dia.

Neuralgia pós-herpética: A dose recomendada de Insit, para tratamento de neuralgia pós-herpética é de 75mg a 150mg duas vezes ao dia ou 50mg a 100mg três vezes ao dia (150 a 300mg/dia) em pacientes com Clcr de, pelo menos, 60mL/min. A dose inicial deve ser de 75mg duas vezes ao dia ou 50mg três vezes ao dia (150mg/dia) e pode ser aumentada para 300mg/dia, dentro da primeira semana, dependendo da eficácia e tolerabilidade. Pacientes que não tiverem alívio da dor, depois de 2 a 4 semanas de tratamento com 300mg/dia e capazes de tolerar doses maiores de pregabalina, podem ser tratados com uma dose de até 300mg duas vezes ao dia ou 200mg três vezes ao dia (600mg/dia). Dosagem acima de 300mg/dia devem ser reservadas apenas para aqueles com dores refratárias a doses menores e que estejam tolerando a dose de 300mg, porque os eventos adversos são dose dependentes e a taxa de descontinuação por eventos adversos é maior.

Lesão medular: A dose recomendada para tratamento de dor neuropática associada à lesão medular é de 150 a 600mg/dia. A dose inicial recomendada é de 75mg duas vezes ao dia. As doses podem ser aumentadas a 150mg duas vezes ao dia dentro de uma semana, dependendo da eficácia e tolerabilidade. As doses podem ainda ser aumentadas para 300mg duas vezes ao dia se não houver alivio da dor depois de 2 a 3 semanas de tratamento.

Epilepsia

A dose inicial recomendada de pregabalina, como um adjuvante ao tratamento de crises parciais, não deve ultrapassar de 75mg duas vezes ao dia ou 50mg três vezes ao dia (150mg/dia). A depender da resposta individual e da tolerabilidade dos pacientes, a dose pode ser aumentada para, no máximo, 600mg/dia dividida em duas ou três tomadas. A eficácia de pregabalina quando usada em adição a gabapentina não foi avaliada em estudos clínicos controlados. Portanto, não há recomendação para uso de pregabalina em adição à gabapentina. Para pacientes com crises refratárias a outros agentes anticonvulsivantes, o uso de pregabalina 150 a 600mg/dia como adjuvante, em duas ou três tomadas, tem sido efetivo.

Transtorno de Ansiedade Generalizada (TAG)

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

A dose inicial eficaz recomendada de pregabalina é de 75 mg duas vezes ao dia (150 mg/dia), com ou sem alimentos. Em estudos clínicos, a eficácia de pregabalina foi demonstrada em pacientes que receberam uma faixa de 150 a 600 mg/dia. Com base na resposta e tolerabilidade individuais do paciente, a dose pode ser aumentada para 300 mg ao dia após 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. Em um estudo, onde a retirada do medicamento foi realizada num período de, pelo menos, uma semana, após um tratamento de 4 semanas, não foram observados sinais de síndrome de abstinência. No entanto, em outros dois estudos semelhantes, sintomas de abstinência foram observados em pacientes tomando 600mg/dia de pregabalina.

Fibromialgia

A dose recomendada de Insit é de 300 a 450 mg/dia. A dose deve ser iniciada com 75 mg duas vezes ao dia (150 mg/dia), com ou sem alimentos, e a dose pode ser aumentada para 150 mg duas vezes ao dia (300 mg/dia) em uma semana baseado na eficácia e tolerabilidade individuais.

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). Não há evidencia de benefícios adicionais com doses acima de 450mg/dia. Além disso, eventos adversos dose-dependentes foram observados em estudos clínicos.

Descontinuação do Tratamento

Se Insit for descontinuado, recomenda-se que isto seja feito gradualmente durante no mínimo 1 semana.

Uso em Pacientes com Insuficiência Renal

A redução da dosagem em pacientes com a função renal comprometida deve ser individualizada de acordo com o *clearance* de creatinina (Clcr) (vide "Propriedades Farmacocinéticas - Farmacocinética em Populações Específicas de Pacientes - Insuficiência Renal"), conforme indicado na Tabela 1, utilizando a seguinte fórmula:

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

Para pacientes submetidos à hemodiálise, a dose diária de Insit 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 pregabalina baseado na Função Renal

Clearance de creatinina (CLcr)	Dose diária total de pregabalina (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.
(2) Dose suplementar é uma dose única adicional.

Uso em Pacientes com Insuficiência Hepática
Nenhum ajuste de dose é necessário para pacientes com insuficiência hepática (vide "Propriedades Farmacocinéticas - Farmacocinética em Grupos Especiais de Pacientes - Insuficiência Hepática").

Uso em Crianças
A segurança e a eficácia de pregabalina em pacientes pediátricos abaixo de 12 anos de idade ainda não foram estabelecidas.
O uso em crianças não é recomendado.

Uso em Adolescentes (12 a 17 anos de idade)
A segurança e a eficácia de pregabalina em pacientes abaixo de 18 anos de idade não foram estabelecidas.

Uso em Pacientes Idosos (acima de 65 anos de idade)
Pacientes idosos podem necessitar de redução da dose de Insit 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-se de tomar Insit no horário estabelecido, deve tomá-lo assim que lembrar. Entretanto, se já estiver perto do horário de tomar a próxima dose, deve desconsiderar a dose esquecida e tomar a próxima. Neste caso, o paciente não deve tomar a dose duplicada para compensar doses esquecidas.

O esquecimento de dose pode comprometer a eficácia do tratamento.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

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

Na tabela a seguir, todas as reações adversas, ocorridas numa incidência maior do que o placebo e em mais de um paciente estão listadas, por classe e frequência: muito comuns (>1/10), comuns (>1/100, <1/10), incomuns (>1/1.000, <1/100) e raras (<1/1.000).

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

Sistema Corporal	**Reações Adversas ao Medicamento**
Infecções e infestações	
Comum	Nasofaringite
Sangue e sistema linfático	
Raros	Neutropenia
Metabólicos e nutricionais	
Comuns	Aumento de apetite
Incomuns	Anorexia
Raros	Hipoglicemia
Psiquiátricos	
Comuns	Humor eufórico, confusão, diminuição da libido, irritabilidade, desorientação, insônia

Incomuns	Despersonalização, anorgasmia, inquietação, depressão, agitação, mudanças de humor (por exemplo: agressividade), exacerbação de insônia, humor deprimido, dificuldade de encontrar palavras, alucinações, sonhos anormais, aumento da libido, crise de pânico, apatia.
Raros	Desinibição, humor elevado.
Sistema nervoso	
Muito comuns	Tontura, sonolência.
Comuns	Ataxia, distúrbios de atenção, coordenação anormal, dificuldade de memória, tremores, disartria, parestesia, amnésia, sedação, letargia, dor de cabeça
Incomuns	Distúrbios cognitivos, hipoestesia, nistagmo, distúrbios da fala, mioclonia, hiporreflexia, discinesia, hiperatividade psicomotora, vertigem postural, hiperestesia, ageusia, sensação de queimação, tremor de intenção, estupor, síncope.
Raros	Hipocinesia, parosmia, disgrafia
Oftalmológicos	
Comuns	Visão turva, diplopia.
Incomuns	Alteração visual, deficiência no campo visual, olhos secos, inchaço ocular, redução da acuidade visual, dor ocular, astenopia, aumento do lacrimejamento
Raros	Fotopsia, irritação ocular, midríase, oscilopsia, percepção visual de profundidade alterada, perda de visão periférica, estrabismo, brilho visual.
Auditivos e de labirinto	
Comuns	Vertigem.
Raros	Hiperacusia.
Cardíacos	
Incomuns	Bloqueio atrioventricular de primeiro grau, Taquicardia.

Raros	Taquicardia sinusal, arritmia sinusal, bradicardia sinusal.
Vasculares	
Incomuns	Rubores, ondas de calor, hipotensão arterial, hipertensão arterial, frio nas extremidades.
Respiratórios, torácicos e mediastinais	
Comuns	Síndrome gripal
Incomuns	Dispneia, tosse, secura nasal.
Raros	Congestão nasal, epistaxe, rinite, coriza, aperto na garganta.
Gastrintestinais	
Comuns	Boca seca, constipação, vômitos, flatulência, distensão abdominal.
Incomuns	Hipersecreção salivar, refluxo gastresofágico, hipoestesia oral.
Raros	Ascite, disfagia, pancreatite.
Pele e tecido subcutâneo	
Incomuns	Sudorese, erupções cutâneas papulares (rash papular).
Raros	Suor frio, urticária.
Músculo-esqueléticos e tecido conjuntivo	
Comuns	Fraqueza muscular
Incomuns	Contração muscular, inchaço articular, espasmo muscular, mialgia, artralgia, dor lombar, dor nos membros, rigidez muscular.
Raros	Espasmo cervical, dor cervical, rabdomiólise.
Renais e urinários	
Incomuns	Disúria, incontinência urinária.
Raros	Oligúria, insuficiência renal.
Sistema reprodutor e mama	
Comuns	Disfunção erétil.
Incomuns	Retardo na ejaculação, disfunção sexual.
Raros	Amenorreia, dor mamária, secreção de mama, dismenorreia, hipertrofia de mama.
Gerais	
Comuns	Fadiga, edema periférico, sensação de embriaguez, edema, marcha anormal, sensação anormal.

Incomuns	Astenia, quedas, sede, aperto no peito, edema generalizado, dor, calafrio.
Raros	Pirexia.
Exames laboratoriais	Aumento de peso.
Comuns	Elevação das enzimas: alanina aminotransferase,
Incomuns	creatina fosfoquinase sanguínea e aspartato aminotransferase e diminuição da contagem de plaquetas.
Raros	Elevação da glicose sanguínea, elevação da creatinina sanguínea, diminuição do potássio sanguíneo, diminuição de peso, diminuição de leucócitos.

As seguintes reações adversas foram relatadas após o uso da pregabalina (com frequência desconhecida):

Sistema imune: angioedema, reação alérgica, hipersensibilidade.

Sistema nervoso: perda de consciência, prejuízo mental, encefalopatia.

Cardíacos: insuficiência cardíaca congestiva.

Oftalmológicos: ceratite.

Gastrintestinais: edema de língua, diarreia, náusea.

Geral: mal-estar, ideação suicida.

Pele e tecido subcutâneo: inchaço da face, prurido.

Renais e urinários: retenção urinária.

Respiratório e torácico: edema pulmonar

Idosos (acima de 85 anos de idade)

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

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificação de Eventos Adversos a Medicamentos - VIGIMED, disponível em http://portal.avisa.gov.br/vigimed, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

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

Os eventos adversos mais comumente relatados quando houve superdosagem de pregabalina incluem distúrbios afetivos, sonolência, estado de confusão, depressão, agitação e inquietação. Há relato, na literatura científica, de encefalopatia

associada a superdosagem de pregabalina. O tratamento da superdose com Insit deve incluir medidas gerais de suporte, podendo ser necessária hemodiálise (vide "Posologia - Tabela 1").

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 8001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

Reg. MS 1.0118.0619

Farmacêutico Responsável: Rodrigo de Morais Vaz

CRF-SP nº 39282

APSEN FARMACÊUTICA S/A

Rua La Paz, nº 37/67 – Santo Amaro

CEP 04755-020 – São Paulo – SP

CNPJ 62.462.015/0001-29

Indústria Brasileira

CENTRO DE ATENDIMENTO AO CLIENTE
0800 16 5678
LIGAÇÃO GRATUITA
infomed@apsen.com.br
www.apsen.com.br
APSEN

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA.

Esta bula foi aprovada em 08/05/2019.

Insit_50 mg_cap_VPS_V03

HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO DA BULA[1]

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/ Notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**Número do expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**Número do expediente**	**Assunto**	**Data da aprovação**	**Itens de bula[2]**	**Versões (VP/VPS)[3]**	**Apresentações relacionadas[4]**
08/05/2019	-	SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	-	-	-	-	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	- 50 mg x 15 capsulas - 50 mg x 30 capsulas
08/05/2019	0411476/19-1	SIMILAR - Notificação de alteração de texto de bula para adequação a intercambialidade	-	-	-	-	Inclusão da frase referente a intercambialidade nos textos de bula	VP/VPS	- 50 mg x 15 capsulas - 50 mg x 30 capsulas
13/03/2019	0220617/19-0	Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC nº 60/2012	06/09/2016	2258150/16-2	Registro de Medicamento Similar	25/06/2018	TODOS OS ITENS DA BULA	VP/VPS	- 50 mg x 15 capsulas - 50 mg x 30 capsulas

CONFIDENCIAL

[1] Informar os dados relacionados a cada alteração de bula que acontecer em uma nova linha. Eles podem estar relacionados a uma notificação, a uma petição de alteração de texto de bula ou a uma petição de pós-registro ou renovação. No caso de uma notificação, os Dados da Submissão Eletrônica correspondem aos Dados da petição/notificação que altera bula, pois apenas o procedimento eletrônico passou a ser requerido após a inclusão das bulas no Bulário. Como a empresa não terá o número de expediente antes do peticionamento, deve-se deixar em branco estas informações no Histórico de Alteração de Bula. Mas elas podem ser consultadas na página de resultados do Bulário e deverão ser incluídos na tabela da próxima alteração de bula.

[2] Informar quais Itens de Bula foram alterados, conforme a RDC 47/09 (anexo I da Bula para o Paciente e/ou para o Profissional de Saúde).

[3] Informar se a alteração está relacionada às versões de Bulas para o Paciente (VP) e/ou de Bulas para o Profissional de Saúde (VPS).

[4] Informar quais apresentações, descrevendo as formas farmacêuticas e concentrações que tiverem suas bulas alteradas.

CONFIDENCIAL

INSIT

Apsen Farmacêutica S.A.
Cápsula dura
75 e 150 mg

APSEN FARMACÊUTICA S/A
www.apsen.com.br

Rua Barão do Rio Branco, 835
Santo Amaro . 04753-001
São Paulo . SP . Brasil

Tel. +55 11 5645.5011
Fax. +55 11 5641.2305

INSIT

pregabalina

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA

APRESENTAÇÕES

Cápsula dura de 75 mg. Caixa com 15 ou 30 cápsulas duras.

Cápsula dura de 150 mg. Caixa com 15 ou 30 cápsulas duras.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada cápsula dura contém:

pregabalina.....75 mg

excipientes qsp.....1 cápsula

Excipientes: lactose monoidratada, amido, talco, gelatina, água purificada, dióxido de titânio, vermelho de azorrubina (corante vermelho ácido nº14), azul brilhante (corante FD&C nº1).

Cada cápsula dura contém:

pregabalina.....150 mg

excipientes qsp.....1 cápsula

Excipientes: lactose monoidratada, amido, talco, gelatina, água purificada, dióxido de titânio, azul brilhante (corante FD&C nº1) e vermelho de eritrosina dissódica (corante FD&C nº3).

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Dor Neuropática

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

Epilepsia

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

Transtorno de Ansiedade Generalizada (TAG)

Insit é indicado para o tratamento do Transtorno de Ansiedade Generalizada (TAG) em adultos.

Fibromialgia

Insit é indicado para o controle de fibromialgia.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Dor Neuropática

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

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

Em estudos clínicos de até 13 semanas, a redução da dor foi observada na semana 1 e mantida durante o período de tratamento. Em estudos clínicos controlados, 35% dos pacientes tratados com pregabalina e 18% dos pacientes tratados com placebo tiveram uma melhora de 50% na avaliação da intensidade da dor. Para pacientes que não apresentaram sonolência, tal melhora foi observada em 33% dos pacientes tratados com pregabalina e 18% dos pacientes tratados com placebo. Para os pacientes que apresentaram sonolência as taxas de resposta foram 48% para pregabalina e 16% para placebo.

Epilepsia

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

Uma redução significativa na frequência das crises foi observada na semana 1.

Referências

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

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

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

Transtorno de Ansiedade Generalizada (TAG)

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

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

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

Referências

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

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

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

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

RICKELS, K., POLLACK, M.H., FELTNER, D.E., et al. Pregabalin for treatment of generalized anxiety disorder: a 4-week, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial of pregabalin and alprazolam. *Arch Gen Psychiatry;* v. 62: p. 1022-1030, 2005.

POHL RB, FELTNER DE, FIEVE RR, et al. Efficacy of pregabalin in the treatment of generalized anxiety disorder: double-blind, placebo-controlled comparison of BID versus TID dosing. *J Clin Psychopharmacol;* v. 25: p. 151-158, 2005.

MONTGOMERY, S.A., TOBIAS, K., ZORNBERG, G.L., et al. Efficacy and safety of pregabalin in the treatment of generalized anxiety disorder: a 6-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled comparison of pregabalin and venlafaxine. *J Clin Psychiatry;* v. 67: p. 771-782, 2006.

MONTGOMERY S, CHATAMRA K, PAUER L, et al. Efficacy and safety of pregabalin in elderly people with generalised anxiety disorder. *Bri J Psych;* v. 193 (5): p. 389-394, 2008.

Fibromialgia

A monoterapia com 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 fixa produziu redução significativa na dor associada a fibromialgia em doses de 300 a 600 mg/dia (duas vezes ao dia).

Nos três estudos de dose fixa de 12 semanas, 40% dos pacientes tratados com pregabalina experimentaram 30% ou mais do alivio 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, MOS-SS o índice de problemas global com sono, e a qualidade do sono diário.

No estudo de 6 meses, a melhora da dor, a percepção de mudança global (PGIC), função (FIQ escala total) e sono (MOS-SS sub-escala do distúrbio do sono) foram mantidos para os pacientes tratados com 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 médio sobre a dor, avaliação global e FIQ foram similares em 450 e 600 mg/dia, embora a dose de 600 mg tenha sido bem menos tolerada.

Referências

CROFFORD LJ. Pain management in Fibromyalgia. Curr Opin Rheumatol. 20(3): p.246-50, 2008.

HEYMANN RE, PAIVA ES, HELFENSTEIN M et al. Consenso brasileiro do tratamento da Fibromialgia. Rev Bras Reumatol 2010;50(1):56-66.

pregabalin. Pain 2008;136:419-431.

MEASE PJ, RUSSELL IJ, ARNOLD LM, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial of pregabalin in the treatment of patients with fibromyalgia. J Rheumatol 2008;35:502-14.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

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 (α_2-δ) dos canais de cálcio voltagem-dependentes no sistema nervoso central.

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

Propriedades Farmacocinéticas

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

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

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

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

Eliminação: a pregabalina é eliminada da circulação sistêmica principalmente por excreção renal como fármaco inalterado. A meia-vida de eliminação da pregabalina é de 6,3 horas. O *clearance* plasmático e o *clearance* renal são diretamente proporcionais ao *clearance* de creatinina (vide Item 3. Características Farmacológicas - Propriedades Farmacocinéticas - Farmacocinética em Grupos Especiais de Pacientes).
É necessário o ajuste de dose em pacientes com função renal reduzida ou submetidos à hemodiálise (vide Item 8. Posologia e Modo de Usar-Tabela 1).

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

Farmacocinética em Grupos Especiais de Pacientes
Sexo: estudos clínicos indicam que o sexo não tem influência clinicamente significativa sobre as concentrações plasmáticas da pregabalina.

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

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

Idosos (mais de 65 anos de idade): o *clearance* da pregabalina tende a diminuir com o avanço da idade. Esta diminuição no *clearance* da pregabalina oral está relacionada com as reduções no *clearance* de creatinina associadas ao avanço idade. Pode ser necessária redução na dose em pacientes com função renal comprometida devido à idade (vide Item 8. Posologia e Modo de Usar-Tabela 1).

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

Dados de Segurança Pré-Clínicos

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

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

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

Carcinogenicidade: estudos de carcinogenicidade de 2 anos com pregabalina foram realizados com ratos e camundongos. Nenhum tumor foi observado em ratos expostos a até 24 vezes o valor médio da exposição humana na dose clínica máxima recomendada de 600 mg/dia. Em camundongos, não houve aumento da incidência de tumores com exposições semelhantes a média da exposição humana, mas observou-se um aumento da incidência de hemangiossarcoma com altas exposições. O mecanismo não genotóxico da pregabalina de indução de formação de tumores em camundongos envolve alterações plaquetárias associadas à proliferação de células endoteliais. Estas alterações plaquetárias não estavam presentes em ratos ou humanos baseado em dados clínicos em curto prazo ou longo prazo limitado. Não há evidências sugerindo risco a humanos.
Em ratos jovens a toxicidade não diferiu qualitativamente da observada em ratos adultos. Entretanto, os ratos jovens foram mais sensíveis. Em exposições terapêuticas houve evidência de sinais clínicos de hiperatividade do SNC e bruxismo e algumas alterações no crescimento (supressão transitória do ganho de peso corporal). Foi observado efeito sobre o ciclo estral com 5 vezes a exposição terapêutica humana. Efeitos neurocomportamentais/cognitivos foram observados em ratos jovens 1-2 semanas após a exposição >2 vezes (resposta acústica de sobressalto) ou >5 vezes (aprendizado/memória) a exposição terapêutica humana. Resposta acústica de sobressalto reduzida foi observada em ratos jovens, 1-2 semanas após exposição >2 vezes a exposição terapêutica humana. Nove semanas após a exposição, este efeito não foi mais observado.

4. CONTRAINDICAÇÕES

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

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

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

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

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

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

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

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

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

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 de pregabalina.

Embora não tenha sido identificada nenhuma relação causal entre a exposição ao pregabalina e insuficiência cardíaca congestiva, houve relatos pós-comercialização de insuficiência cardíaca congestiva em alguns pacientes recebendo pregabalina. Em estudos de curto prazo com pacientes sem doença vascular periférica ou cardíaca clinicamente significante, não houve associação aparente entre edema periférico e complicações cardiovasculares tais como hipertensão ou insuficiência cardíaca congestiva. Devido aos dados limitados de pacientes com insuficiência cardíaca congestiva grave, pregabalina deve ser administrado com cautela nesses pacientes (vide Item 9. 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 de pregabalina em mulheres grávidas.
Estudos em animais mostraram toxicidade reprodutiva (vide Item 3. Características Farmacológicas - Dados de Segurança Pré-Clínicos). O risco potencial a humanos é desconhecido. Portanto, pregabalina não deve ser utilizada durante a gravidez, a menos que o benefício à mãe justifique claramente o risco potencial ao feto. Métodos contraceptivos eficazes devem ser utilizados por mulheres com potencial de engravidar.

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

Uso durante a Lactação
A pregabalina é excretada no leite de mães lactantes (vide Item 3. Características Farmacológicas -Propriedades Farmacocinéticas). Como a segurança da pregabalina em lactentes é desconhecida, não é recomendada a amamentação durante o tratamento com 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.

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

Este medicamento contém LACTOSE.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

A pregabalina provavelmente não produzirá, nem estará sujeita, a interações farmacocinéticas, uma vez que é predominantemente excretada na urina na forma inalterada, sofre metabolismo desprezível em humanos (<2% de uma dose recuperada na urina como metabólitos), não inibe o metabolismo de fármacos *in vitro* e nem se liga a proteínas plasmáticas.
Do mesmo modo, em estudos *in vivo*, nenhuma interação farmacocinética clinicamente relevante foi observada entre a pregabalina e a fenitoína, carbamazepina, ácido valproico, lamotrigina, gabapentina, lorazepam, oxicodona ou etanol. Além disso, a análise farmacocinética populacional indicou que hipoglicemiantes orais, diuréticos, insulina, fenobarbital, tiagabina e topiramato, não tiveram efeito clinicamente significativo sobre o *clearance* da pregabalina.

A coadministração de pregabalina com os contraceptivos orais noretisterona e/ou etinilestradiol não influencia a farmacocinética de qualquer um dos agentes no estado de equilíbrio. A pregabalina pode potencializar os efeitos do etanol e lorazepam.
Em estudos clínicos controlados, doses orais múltiplas de pregabalina coadministrada com oxicodona, lorazepam ou etanol não resultaram em efeitos clinicamente importantes sobre a respiração. A pregabalina parece ter efeito aditivo no prejuízo da função cognitiva e coordenação motora grosseira causado pela oxicodona.

Em experiência pós-comercialização, houve relatos de insuficiência respiratória, coma e morte em pacientes sob tratamento 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 gastrintestinal inferior (por ex, obstrução intestinal, íleo paralítico, constipação) quando a pregabalina foi coadministrada com medicamentos que têm o potencial para produzir constipação, tais como analgésicos opioides.
Não foram conduzidos estudos de interação farmacodinâmica específica em voluntários idosos.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Insit deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15 e 30ºC), protegido da luz e umidade e pode ser utilizado por 24 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.
Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.
Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.
Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

Características físicas e organolépticas:
Insit 75 mg: cápsula dura, de corpo branco e tampa vinho, contendo pó branco isento de partículas estranhas
Insit 150 mg: cápsula dura, de corpo branco e tampa azul, contendo pó branco isento de partículas estranhas.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

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

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

Epilepsia

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

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

Transtorno de Ansiedade Generalizada (TAG)

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

A dose inicial eficaz recomendada de pregabalina é de 75 mg duas vezes ao dia (150 mg/dia), com ou sem alimentos. Em estudos clínicos, a eficácia de pregabalina foi demonstrada em pacientes que receberam uma faixa de 150 a 600 mg/dia. Com base na resposta e tolerabilidade individuais do paciente, a dose pode ser aumentada para 300 mg ao dia após 1semana. 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 pregabalina 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 Insit for descontinuado, recomenda-se que isto seja feito gradualmente durante, no mínimo, 1 semana.

Uso em Pacientes com Insuficiência Renal

A redução da dosagem em pacientes com a função renal comprometida deve ser individualizada de acordo com o *clearance* de creatinina (CLcr) (vide Item 3. Características Farmacológicas - Propriedades Farmacocinéticas - Farmacocinética em Grupos Especiais de Pacientes - Insuficiência Renal), conforme indicado na Tabela 1, utilizando a seguinte fórmula:

CL_{cr} (mL/min) = [140 – idade (anos)] x peso (kg) (x 0,85 para mulheres)
72 x creatinina sérica (mg/dL)

Para pacientes submetidos à hemodiálise, a dose diária de pregabalina 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 pregabalina baseado na Função Renal

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

(1) A dose diária total (mg/dia) deve ser dividida conforme indicado pelo regime terapêutico para resultar em mg/dose;

(2) Dose suplementar é uma dose única adicional.

Uso em Pacientes com Insuficiência Hepática

Nenhum ajuste de dose é necessário para pacientes com insuficiência hepática (vide Item 3. Características Farmacológicas - Propriedades Farmacocinéticas - Farmacocinética em Grupos Especiais de Pacientes - Insuficiência Hepática).

Uso em Crianças e Adolescentes (12 a 17 anos de idade)

A segurança e a eficácia de pregabalina em pacientes pediátricos abaixo de 12 anos de idade ainda não foram estabelecidas. A segurança e eficácia da substância pregabalina não foram estabelecidas em pacientes adolescentes (12 a 17 anos) para as indicações aprovadas (incluindo epilepsia).

O uso em crianças não é recomendado (vide Item 3. Características Farmacológicas - Dados de Segurança Pré-clínicos).

Uso em Pacientes Idosos (acima de 65 anos de idade)

Pacientes idosos podem necessitar de redução da dose de pregabalina devido à diminuição da função renal (vide Item 3. Características Farmacológicas - Propriedades Farmacocinéticas - Farmacocinética em Grupos Especiais de Pacientes -Idosos (mais de 65 anos de idade).

Dose Omitida

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

Este medicamento não pode ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

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

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

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

Classe de Sistema de Órgãos	**Reações Adversas ao Medicamento**
Infecções e Infestações	
Comuns	Nasofaringite
Sangue e sistema linfático	
Incomuns	Neutropenia
Metabólicos e nutricionais	
Comuns	Aumento de apetite
Incomuns	Anorexia, hipoglicemia
Psiquiátricos	
Comuns	Humor eufórico, confusão, irritabilidade, depressão, desorientação, insônia, diminuição da libido.
Incomuns	Alucinações, inquietação, agitação, humor deprimido, humor elevado, mudanças de humor, despersonalização, sonhos anormais, dificuldade de encontrar palavras, aumento da libido, anorgasmia.
Raros	Crise de pânico, desinibição, apatia.

Sistema nervoso	
Muito comuns	Tontura, sonolência.
Comuns	Ataxia, coordenação anormal, tremores, disartria, amnésia, dificuldade de memória, distúrbios de atenção, parestesia, hipoestesia, sedação, transtorno de equilíbrio, letargia.
Incomuns	Síncope, mioclonia, hiperatividade psicomotora, discinesia, hipotensão postural, tremor de intenção, nistagmo, transtornos cognitivos, transtornos da fala, hiporreflexia, hiperestesia, sensação de queimação.
Raros	Estupor, parosmia, hipocinesia, ageusia, disgrafia.
Oftalmológicos	
Comuns	Visão turva, diplopia.
Incomuns	Perda de visão periférica, alteração visual, inchaço ocular, deficiência no campo visual, redução da acuidade visual, dor ocular, astenopia, fotopsia, olhos secos, aumento do lacrimejamento, irritação ocular.
Raros	Oscilopsia, percepção visual de profundidade alterada, midríase, estrabismo, brilho visual.
Auditivos e de labirinto	
Comuns	Vertigem.
Incomuns	Hiperacusia.
Cardíacos	
Incomuns	Taquicardia, bloqueio atrioventricular de primeiro grau, bradicardia sinusal.
Raros	Taquicardia sinusal, arritmia sinusal.
Vasculares	
Incomuns	Hipotensão arterial, hipertensão arterial, ondas de calor, rubores, frio nas extremidades.
Respiratórios, torácicos e mediastinais	
Incomuns	Dispneia, epistaxe, tosse, congestão nasal, rinite, ronco.
Raros	Aperto na garganta, secura nasal.
Gastrintestinais	
Comuns	Vômitos, constipação, flatulência, distensão abdominal, boca seca.
Incomuns	Refluxo gastresofágico, hipersecreção salivar, hipoestesia oral.
Raros	Ascite, pancreatite, disfagia.
Pele e tecido subcutâneo	
Incomuns	Erupções cutâneas papulares (rash), urticária, sudorese.
Raros	Suor frio.
Musculoesqueléticos e tecido conjuntivo	
Comuns	Câibra muscular, artralgia, dor lombar, dor nos membros, espasmo cervical.

Incomuns	Inchaço articular, mialgia, espasmo muscular, dor cervical, rigidez muscular
Raros	Rabdomiólise.
Renais e urinários	
Incomuns	Incontinência urinária, disúria.
Raros	Insuficiência renal, oligúria.
Sistema reprodutor e mama	
Incomuns	Disfunção erétil, disfunção sexual, retardo na ejaculação, dismenorreia.
Raros	Dor mamária, amenorreia, secreção de mama, ginecomastia.
Gerais	
Comuns	Edema periférico, edema, marcha anormal, quedas, sensação de embriaguez, sensação anormal, fadiga.
Incomuns	Edema generalizado, aperto no peito, dor, pirexia, sede, calafrio, astenia.
Exames laboratoriais	
Comuns	Aumento de peso.
Incomuns	Elevação de creatina fosfoquinase sanguínea, elevação de alanina aminotransferase, elevação de aspartato aminotransferase, elevação da glicose sanguínea, diminuição da contagem de plaquetas, diminuição do potássio sanguíneo, diminuição de peso.
Raros	Diminuição de leucócitos, elevação da creatinina sanguínea.

As seguintes reações adversas foram relatadas durante a pós-comercialização

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

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

Distúrbios Oftalmológicos: Raros: ceratite. §

Distúrbios Cardíacos: Raros: insuficiência cardíaca congestiva.

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

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

Distúrbios de pele e tecido subcutâneo: Incomuns: inchaço da face, prurido.

Distúrbios renais e urinários: Raros: retenção urinária.

Distúrbios do sistema reprodutor e mamas: Raros: ginecomastia. §

Distúrbios gerais: Incomuns: mal-estar.

Distúrbios Psiquiátricos: Incomuns: Agressividade; Raros: ideação suicida

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

Idosos (acima de 65 anos de idade)

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

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificação de Eventos Adversos a Medicamentos - VIGIMED, disponível em http://portal.avisa.gov.br/vigimed, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

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 superdose de pregabalina incluem distúrbios afetivos, sonolência, estado de confusão, depressão, agitação e inquietação. Convulsões também foram relatadas.

O tratamento da superdose com pregabalina deve incluir medidas gerais de suporte, podendo ser necessária hemodiálise (vide Item 8. Posologia e Modo de Usar - Tabela 1).

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

DIZERES LEGAIS

Reg. MS - 1.0118.0619

Farmacêutico Responsável: Rodrigo de Morais Vaz

CRF-SP nº 39282

APSEN FARMACÊUTICA S/A

Rua La Paz, nº 37/67 – Santo Amaro

CEP 04755-020 – São Paulo – SP

CNPJ 62.462.015/0001-29

Indústria Brasileira

CENTRO DE ATENDIMENTO AO CLIENTE
0800 16 5678
LIGAÇÃO GRATUITA
infomed@apsen.com.br
www.apsen.com.br

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA.

Insit_75_150_cap_VPS_V03

Esta bula foi aprovada em 08/05/2019.

HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO DA BULA[1]

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/ Notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**Número do expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**Número do expediente**	**Assunto**	**Data da aprovação**	**Itens de bula[2]**	**Versões (VP/VPS)[3]**	**Apresentações relacionadas[4]**
08/05/2019	-	SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	-	-	-	-	DIZERES LEGAIS 3. Quando não devo usar este medicamento?; 4. O que devo saber antes de usar este medicamento?; 5. Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento?; 8. Quais os males que este medicamento pode me causar?;	VP/VPS	- 75 mg x 15 capsulas - 75 mg x 30 capsulas - 150 mg x 15 capsulas - 150 mg x 30 capsulas

CONFIDENCIAL

							5. Advertências e Precauções; 6. Interações Medicamentosas; 7. Cuidados de Armazenamento do Medicamento; 9. Reações Adversas; 10. Superdose;		
08/05/2019	0411476/19-1	SIMILAR - Notificação de alteração de texto de bula para adequação a intercambialidade	-	-	-	-	Inclusão da frase referente a intercambialidade nos textos de bula	VP/VPS	- 75 mg x 15 capsulas - 75 mg x 30 capsulas - 150 mg x 15 capsulas - 150 mg x 30 capsulas

CONFIDENCIAL

13/03/2019	0220617/19-0	Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC nº 60/2012	06/09/2016	2258150/16-2	Registro de Medicamento Similar	25/06/2018	TODOS OS ITENS DA BULA	VP/VPS	- 75 mg x 15 capsulas - 75 mg x 30 capsulas - 150 mg x 15 capsulas - 150 mg x 30 capsulas

[1] Informar os dados relacionados a cada alteração de bula que acontecer em uma nova linha. Eles podem estar relacionados a uma notificação, a uma petição de alteração de texto de bula ou a uma petição de pós-registro ou renovação. No caso de uma notificação, os Dados da Submissão Eletrônica correspondem aos Dados da petição/notificação que altera bula, pois apenas o procedimento eletrônico passou a ser requerido após a inclusão das bulas no Bulário. Como a empresa não terá o número de expediente antes do peticionamento, deve-se deixar em branco estas informações no Histórico de Alteração de Bula. Mas elas podem ser consultadas na página de resultados do Bulário e deverão ser incluídos na tabela da próxima alteração de bula.

[2] Informar quais Itens de Bula foram alterados, conforme a RDC 47/09 (anexo I da Bula para o Paciente e/ou para o Profissional de Saúde).

[3] Informar se a alteração está relacionada às versões de Bulas para o Paciente (VP) e/ou de Bulas para o Profissional de Saúde (VPS).

[4] Informar quais apresentações, descrevendo as formas farmacêuticas e concentrações que tiverem suas bulas alteradas.

CONFIDENCIAL