gabapentina

EMS S/A

Comprimido revestido

600 mg

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO
gabapentina
"Medicamento Genérico, Lei nº. 9.787, de 1999"

APRESENTAÇÕES
Comprimido revestido de 600 mg. Embalagem contendo 6, 9, 18, 27, 30, 54 e 100 unidades.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: USO ORAL
USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 12 ANOS DE IDADE (APENAS PARA TRATAMENTO DE EPILEPSIA)

COMPOSIÇÃO
Cada comprimido revestido de 600 mg contém:
gabapentina..... 600 mg
excipiente* q.s.p.....1 com rev
*amido pré-gelatinizado, hipromelose, copovidona, estearato de magnésio, hipromelose, macrogol, dióxido de titânio, talco.

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES
Epilepsia
A gabapentina é indicada como monoterapia no tratamento de crises parciais com ou sem generalização secundária, em adultos e em crianças a partir de 12 anos de idade. A segurança e eficácia da monoterapia em crianças com menos de 12 anos de idade não foram estabelecidas (vide "Posologia e Modo de Usar – Pacientes Adultos e Pediátricos a partir de 12 anos de Idade").
A gabapentina também é indicada como terapêutica adjuvante no tratamento de crises parciais com ou sem generalização secundária em adultos e em crianças a partir de 12 anos de idade.
Dor Neuropática
A gabapentina é indicada para o tratamento da dor neuropática em adultos a partir de 18 anos de idade. A segurança e eficácia em pacientes com menos de 18 anos não foi estabelecida.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA
Neuralgia pós-herpética
A gabapentina foi avaliada para o controle da neuralgia pós-herpética (NPH) em dois estudos multicêntricos, randomizados, duplo-cegos, controlados por placebo, com N=563 total de pacientes randomizados que receberam pelo menos uma dose de gabapentina (ITT) (Tabela 1). Os pacientes eram admitidos no estudo se continuassem sentindo dor por mais de 3 meses após a resolução da erupção cutânea por herpes *zoster*.

TABELA 1
Estudos controlados de NPH: duração, doses e número de pacientes.

Estudo	**Duração do Estudo**	**gabapentina (mg/dia)[a] Dose-Alvo**	**Pacientes tratados com gabapentina**	**Pacientes tratados com placebo**
1	8 semanas	3.600	113	116
2	7 semanas	1.800, 2.400	223	111
Total			336	227

[a]Dividido em 3 doses (3 vezes/dia)

Cada estudo incluiu uma fase duplo-cega de 7 ou 8 semanas de duração (3 ou 4 semanas de titulação e 4 semanas de dose fixa). Os pacientes iniciaram o tratamento com titulação até 900 mg/dia de gabapentina durante 3 dias. As doses foram então tituladas em aumentos de 600 a 1.200 mg/dia, a intervalos de 3 a 7 dias até a dose-alvo, por 3 a 4 semanas. Os pacientes registraram a dor em um diário por meio de uma escala numérica de gradação da dor de 11 pontos, variando de 0 (sem dor) a 10 (pior dor possível). Foi exigida, para randomização, uma pontuação média de dor durante a fase inicial de no mínimo 4. As análises foram conduzidas utilizando-se a população de intenção de tratamento (todos os pacientes randomizados que receberam pelo menos uma dose do medicamento em estudo).

Os dois estudos apresentaram diferenças significativas de eficácia em comparação ao placebo em todas as doses testadas.

Foi observada uma redução significativa nas pontuações médias semanais de dor durante a Semana 1 nos dois estudos e as diferenças significativas foram mantidas até o final do tratamento. Foram observados efeitos comparáveis em todos os braços ativos de tratamento. O modelo farmacocinético/ farmacodinâmico forneceu evidências de eficácia em todas as doses. As figuras 1 e 2 mostram a escala de intensidade de dor para os Estudos 1 e 2.

Figura 1. Média semanal da pontuação de dor (casos observados na população (ITT): Estudo 1

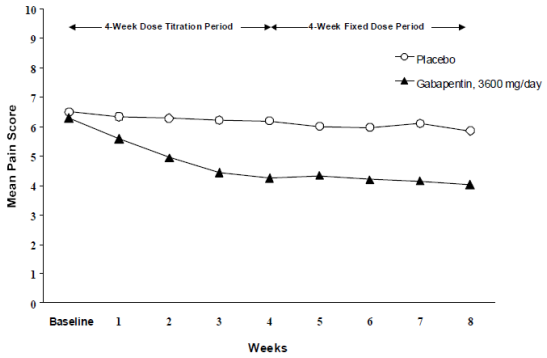
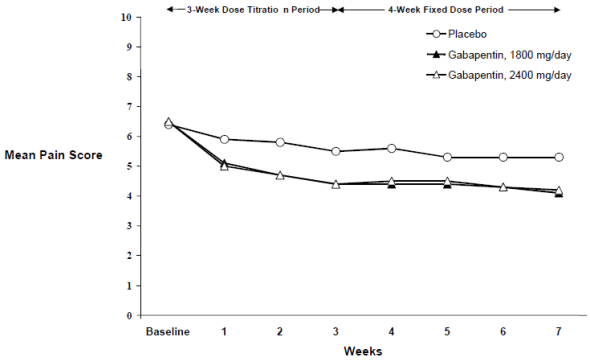
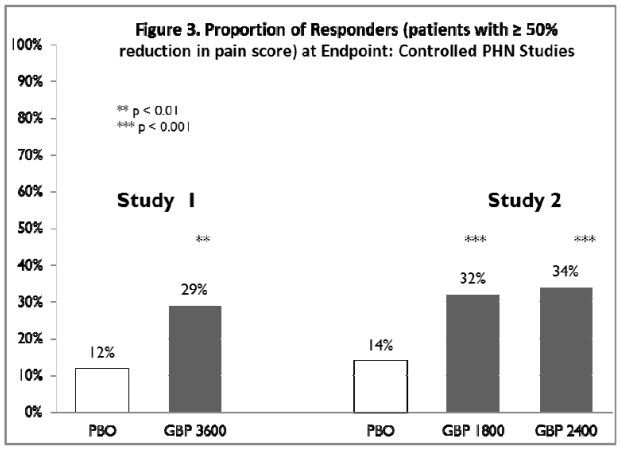


Figura 2. Média semanal da pontuação de dor (casos observados na população (ITT): Estudo 2



A proporção de pacientes que responderam ao tratamento (pacientes que relataram melhora de pelo menos 50% no desfecho da pontuação da dor em comparação com a fase inicial) foi calculada para cada estudo (Figura 3).

Figura 3. Proporção de respostas (pacientes com redução de pelo menos 50% na pontuação da dor) na visita final: estudos controlados NPH



Epilepsia

A eficácia de gabapentina como terapia adjuvante (em combinação a outros anticonvulsivantes) foi estabelecida em estudos multicêntricos, controlados por placebo, duplo-cegos, de grupos paralelos conduzidos em pacientes adultos e pediátricos (a partir de 3 anos de idade) com crises parciais refratárias.

Evidências da eficácia foram obtidas em três estudos conduzidos em 705 pacientes (a partir de 12 anos de idade). Os pacientes admitidos nos estudos apresentavam história de pelo menos 4 crises parciais por mês apesar de receberem um ou mais fármacos anticonvulsivantes em níveis terapêuticos e foram avaliados com seus respectivos esquemas terapêuticos estabelecidos durante um período inicial de 12 semanas (6 semanas no estudo de pacientes pediátricos). Nos pacientes que continuaram a apresentar pelo menos 2 (ou 4 em alguns estudos) crises por mês, a gabapentina ou placebo foram então adicionados à terapia existente durante um período de tratamento de 12 semanas. A eficácia foi avaliada principalmente com base na porcentagem de pacientes com redução igual ou superior a 50% na frequência de crises com o tratamento em relação ao basal ("taxa de pacientes responsivos") e uma medida derivada denominada razão de resposta, uma medida da alteração definida como (T - B) / (T + B), em que B é a frequência de crises do paciente na fase inicial e T é a frequência de crises do paciente durante o tratamento. A razão de resposta distribui-se no intervalo de -1 a +1. O valor zero indica que não ocorreu alteração, ao passo que a eliminação completa das crises receberia um valor de -1 e o aumento das taxas de crises receberia valores positivos. A razão de resposta de -0,33 corresponde a uma redução de 50% na frequência de crises. Os resultados apresentados a seguir são para todas as crises parciais na população de intenção de tratamento (todos os pacientes que receberam qualquer dose de tratamento) em cada estudo, a menos que indicado de outra forma.

Um estudo comparou gabapentina 1.200 mg/dia divididos em 3 doses ao dia com o placebo. A taxa de pacientes responsivos foi de 23% (14/61) no grupo que recebeu gabapentina e de 9% (6/66) no grupo que recebeu placebo. A diferença entre os grupos foi estatisticamente significativa. A razão de resposta também foi melhor no grupo gabapentina (-0,199) do que no grupo placebo (-0,044), uma diferença que também atingiu significância estatística.

Um segundo estudo comparou 1.200 mg/dia de gabapentina (N=101) divididos em três doses ao dia com o placebo (N=98). Grupos menores de doses adicionais de gabapentina (600 mg/dia, N=53; 1.800 mg/dia, N=54) também foram estudados para obter informações sobre a resposta à dose. A taxa de pacientes responsivos foi mais alta no grupo gabapentina 1.200 mg/dia (16%) do que no grupo placebo (8%), porém a diferença não foi estatisticamente significativa. A taxa de pacientes responsivos com 600 mg (17%) também não foi significativamente maior do que a do placebo, porém a taxa do grupo responsivo de 1.800 mg (26%) foi significativamente superior em relação ao grupo placebo. A razão de resposta foi melhor para o grupo gabapentina de 1.200 mg/dia (-0,103) do que para o placebo (-0,022); porém esta diferença também não foi significativa (p = 0,224). Foi observada resposta melhor nos grupos que recebiam gabapentina 600 mg/dia (-0,105) e 1.800 mg/dia (-0,222) do que no que recebia 1.200 mg/dia, com o grupo de 1.800 mg/dia atingindo significância estatística em comparação ao placebo.

Um terceiro estudo comparou gabapentina 900 mg/dia divididos em 3 doses ao dia (N=111) e placebo (N=109). Um grupo adicional de gabapentina 1.200 mg/dia (N=52) forneceu dados de dose-resposta. Foi observada diferença estatisticamente significativa na taxa de pacientes responsivos para o grupo gabapentina com 900 mg/dia (22%) em comparação ao grupo placebo (10%). A razão de resposta também foi significativamente superior para o grupo gabapentina 900 mg/dia (-0,119) em comparação ao placebo (-0,027), assim como ocorreu no grupo gabapentina com 1.200 mg/dia (-0,184) em comparação ao placebo.

Também foram realizadas análises em cada estudo para examinar o efeito da gabapentina sobre a prevenção das crises tônico-clônicas generalizadas secundariamente. Os pacientes que apresentaram tais crises na fase inicial ou no período de tratamento nos três estudos controlados por placebo foram incluídos nestas análises. Houve várias comparações de razões de resposta que apresentaram vantagem estatisticamente significativa para a gabapentina em comparação ao placebo e tendências favoráveis para quase todas as comparações.

A análise de pacientes responsivos utilizando dados combinados dos três estudos e de todas as doses (N=162, gabapentina; N=89, placebo) também demonstrou uma vantagem significativa para gabapentina sobre o placebo na redução da frequência de crises tônico-clônicas secundariamente generalizadas.

Em dois dos três estudos controlados, foi utilizada mais do que uma dose de gabapentina. Dentro de cada estudo, os resultados não apresentaram uma resposta consistentemente elevada em relação à dose. No entanto, observando os estudos, fica evidente uma tendência para o aumento da eficácia com o aumento da dose (vide Figura 4).

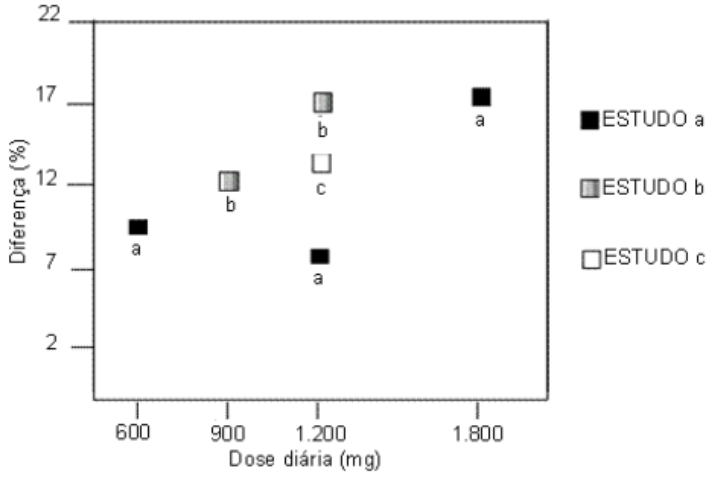


Figura 4. Taxa de pacientes responsivos recebendo gabapentina, expressa como uma diferença em relação à dose de placebo por estudo: estudos de terapia adjuvante em pacientes ≥ 12 anos apresentando crises parciais.

Na figura 4, está traçada a magnitude do efeito do tratamento, medida no eixo Y como a diferença na proporção de pacientes designados a receber gabapentina e placebo que atingiram redução igual ou superior a 50% na frequência de crises em relação à frequência inicial e à dose diária administrada de gabapentina (eixo X).

Embora não tenha sido realizada análise formal por sexo, as estimativas de resposta (razão de resposta) dos estudos clínicos (398 homens, 307 mulheres) indicam que não existem diferenças importantes relativas ao gênero dos pacientes. Não houve padrão consistente indicativo de que a idade apresentasse qualquer efeito sobre a resposta à gabapentina. Não houve número suficiente de pacientes de outras etnias além da caucasiana que possibilitasse uma comparação de eficácia entre os grupos étnicos.

Referências:

1.Physicians' Desk Reference®. Medical Economics Company 2004; 58: 2559 – 2564.

2.Rowbotham M, Harden N, Stacey B, Bernstein P, Magnus-Miller L. Gabapentin for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomized controlled trial. JAMA. 1998 Dec 2;280(21):1837-42.

3.Rice AS, Maton S; Postherpetic Neuralgia Study Group. Gabapentin in postherpetic neuralgia: a randomised, double blind, placebo controlled study. Pain. 2001 Nov;94(2):215-24

4.US Gabapentin Study Group. Gabapentin as add-on therapy in refractory partial epilepsy: a double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. The US Gabapentin Study Group No. 5. Neurology. 1993 Nov;43(11):2292-8

5.Anhut H, Ashman P, Feuerstein TJ, Sauermann W, Saunders M, Schmidt B. Gabapentin (Neurontin) as add-on therapy in patients with partial seizures: a double-blind, placebo-controlled study. The International Gabapentin Study Group. Epilepsia. 1994 Jul-Aug;35(4):795-801.

6.Morris GL.Gabapentin. Epilepsia 1999;40 Suppl 5:S63-70.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

A gabapentina penetra rapidamente no cérebro e previne convulsões em uma série de modelos animais de epilepsia. A gabapentina não possui afinidade pelos receptores GABA-A ou GABA-B nem altera o metabolismo do GABA. Não se liga a outros neuroreceptores ou sítios de neurotransmissão cerebral e não interage com os canais de sódio. A gabapentina liga-se com alta afinidade à subunidade α2δ (alfa-2-delta) dos canais de cálcio voltagem-dependentes propondo-se que a ligação à subunidade α2δ esteja envolvida nos efeitos anticonvulsivantes da gabapentina em animais. A triagem ampliada não sugere outro sítio de ação do fármaco além de α2δ.

Evidências de vários modelos pré-clínicos atestam que a atividade farmacológica da gabapentina pode ser mediada pela ligação à α2δ através da redução da liberação de neurotransmissores excitatórios em regiões do sistema nervoso central. Tal atividade pode sustentar a atividade anticonvulsivante da gabapentina. A relevância dessas ações da gabapentina sobre os efeitos anticonvulsivantes em humanos ainda não foi estabelecida.

A gabapentina também apresenta eficácia em vários modelos pré-clínicos animais de dor. Propõe-se que a ligação específica da gabapentina à subunidade α2δ resulta em várias ações diferentes que podem ser responsáveis pela ação analgésica em modelos animais. Os efeitos analgésicos da gabapentina podem ocorrer na medula espinhal, bem como em centros cerebrais superiores por meio de interações com as vias descendentes inibitórias da dor. A relevância dessas propriedades pré-clínicas para a ação terapêutica em humanos é desconhecida.

Propriedades Farmacocinéticas

A biodisponibilidade da gabapentina não é proporcional à dose. Isto é, quando a dose aumenta, a biodisponibilidade diminui. Os picos de concentração plasmática de gabapentina são observados de 2 a 3 horas após a administração oral. A alimentação, incluindo dietas ricas em gorduras, não tem efeito sobre a farmacocinética da gabapentina.

A eliminação plasmática da gabapentina é melhor descrita pela farmacocinética linear. A meia-vida de eliminação da gabapentina independe da dose é, em média, de 5 a 7 horas.

A farmacocinética da gabapentina não é afetada por administrações múltiplas e as concentrações plasmáticas no estado de equilíbrio são previsíveis a partir dos dados de dose única. Embora as concentrações plasmáticas da gabapentina nos ensaios clínicos tenham estado geralmente entre 2 µg/mL e 20 µg/mL, tais concentrações não permitem prever a segurança ou a eficácia. As concentrações plasmáticas de gabapentina são proporcionais às doses de 300 mg ou de 400 mg, administradas a cada 8 horas. Os parâmetros farmacocinéticos estão descritos na Tabela 2.

TABELA 2

Resumo dos parâmetros farmacocinéticos médios (% DP) da gabapentina, no estado de equilíbrio, após administração a cada 8 horas

Parâmetro farmacocinético	**300 mg (n = 7)**		**400 mg (n = 11)**	
$C_{máx}$ (µg/mL)	4,02	(24)	5,50	(21)
$t_{máx}$ (h)	2,7	(18)	2,1	(47)
$t_{1/2}$ (h)	5,2	(12)	6,1	ND
AUC (0-∞) / (µg.h/mL)	24,8	(24)	33,3	(20)
Ae%	NA	NA	63,6	(14)

% DP = Desvio padrão;
ND = Não determinado;
NA = Não disponível;
Ae% = porcentagem de gabapentina inalterada que é excretada pela urina.

A gabapentina não se liga às proteínas plasmáticas e possui um volume de distribuição equivalente a 57,7 L. Em pacientes com epilepsia, as concentrações de gabapentina no líquido cefalorraquidiano (LCR) são correspondentes a aproximadamente 20% da concentração plasmática no estado de equilíbrio. A gabapentina é eliminada exclusivamente pelos rins. Não há evidência de metabolismo em seres humanos. A gabapentina não induz as enzimas oxidativas hepáticas de função mista, responsáveis pelo metabolismo dos fármacos.

Em idosos e em portadores de insuficiência renal, o clearance plasmático da gabapentina é reduzido. A constante da taxa de eliminação, o clearance plasmático e o clearance renal da gabapentina são diretamente proporcionais ao clearance da creatinina.

A gabapentina é removida do plasma por hemodiálise. Recomenda-se um ajuste da dose em pacientes com função renal comprometida ou sob hemodiálise (vide "Posologia e Modo de Usar - Ajuste de Dose na Insuficiência Renal em Pacientes com Dor Neuropática ou Epilepsia e Ajuste de Dose em Pacientes em Hemodiálise").

Em um estudo de farmacocinética com 24 lactentes e crianças saudáveis, pacientes pediátricos entre 1 e 48 meses de vida, evidenciou exposição 30% menor (AUC) do que a observada em crianças com mais de 5 anos de idade. O Cmáx foi menor e o clearance por peso corporal foi maior em lactentes e em crianças.

Dados de Segurança Pré-Clínicos

Carcinogênese

A gabapentina foi administrada na dieta de camundongos, nas doses de 200, 600 e 2000 mg/kg/dia e de ratos, nas doses de 250, 1000 e 2000 mg/kg/dia, durante 2 anos. Um aumento estatisticamente significativo na incidência de tumores de células acinares pancreáticas foi observado somente em ratos machos que receberam a dose mais elevada. Os picos das concentrações plasmáticas do fármaco em ratos, com a dose de 2000 mg/kg/dia, foram 10 vezes maiores que as concentrações plasmáticas em humanos que receberam a dose de 3600 mg/dia. As neoplasias de células acinares pancreáticas em ratos machos foram de baixo grau que não

afetaram a sobrevida, não resultaram metástases ou invadiram os tecidos vizinhos e foram semelhantes aos observados nos controles. Não está clara a relevância destes tumores de células acinares pancreáticas de ratos machos ao risco carcinogênico em humanos.

Mutagênese

A gabapentina não demonstrou potencial genotóxico. Não se mostrou mutagênica in vitro, em testes padrões empregando células de mamíferos ou modelos bacterianos. Também não induziu aberrações estruturais dos cromossomos em células de mamíferos in vitro ou in vivo e não induziu a formação de micronúcleos na medula óssea de hamsters.

Alterações da Fertilidade

Não foram observados efeitos adversos sobre a fertilidade ou sobre a reprodução em ratos, em doses de até 2000 mg/kg (aproximadamente 5 vezes a dose humana diária máxima na base de mg/m^2).

Teratogênese

Comparando-se aos controles, a gabapentina não aumentou a incidência de malformações na prole de camundongos, ratos ou coelhos em doses de até 50, 30 e 25 vezes, respectivamente, a dose humana diária de 3600 mg (4, 5 ou 8 vezes, respectivamente, a dose diária humana na base de mg/m^2).

A gabapentina induziu ossificação tardia do crânio, das vértebras e das patas dianteiras e traseiras de roedores, indicando um atraso do crescimento fetal. Estes efeitos ocorreram quando fêmeas prenhas de camundongo receberam doses orais de 1000 ou de 3000 mg/kg/dia durante a organogênese e em ratas nas quais foram administradas doses de 2000 mg/kg/dia antes e durante o acasalamento e durante toda a gestação. Estas doses são de aproximadamente 1 a 5 vezes a dose recomendada de 3600 mg para humanos na base de mg/m^2.

Não foram observados efeitos em fêmeas prenhas de camundongo que receberam 500 mg/kg/dia (aproximadamente metade da dose diária humana na base de mg/m^2).

Foi observado um aumento na incidência de hidroureter e/ou hidronefrose em ratas que receberam 2000 mg/kg/dia em um estudo de reprodução geral e de fertilidade; 1500 mg/kg/dia em um estudo de teratogênese; e 500, 1000 e 2000 mg/kg/dia em um estudo peri e pós-natal. A significância destes resultados é desconhecida, mas foi associada ao retardo no desenvolvimento. Estas doses também são aproximadamente 1 a 5 vezes a dose humana de 3600 mg na base de mg/m^2.

Em um estudo de teratogênese em coelhos, ocorreu um aumento na incidência de perda fetal pós-implantação em coelhas que receberam 60, 300 e 1500 mg/kg/dia durante a organogênese. Estas doses são aproximadamente ¼ a 8 vezes a dose diária humana de 3600 mg na base de mg/m^2.

4. CONTRAINDICAÇÕES

A gabapentina é contraindicada a pacientes com hipersensibilidade à gabapentina ou a outros componentes da fórmula.

Este medicamento é contraindicado para menores de 12 anos.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Gerais

Embora não haja evidência de crises de rebote com a gabapentina, a suspensão abrupta de anticonvulsivantes em pacientes epilépticos pode precipitar o estado de mal epiléptico (vide “Posologia e Modo de Usar”). Quando por julgamento clínico houver a necessidade de redução de dose, descontinuação ou substituição por um fármaco anticonvulsivante alternativo, isto deve ser feito gradualmente, durante no mínimo uma semana.

Geralmente, a gabapentina não é considerada eficaz no tratamento de crises de ausência.

O tratamento com gabapentina tem sido associado com tonturas e sonolência, que podem aumentar a ocorrência de lesões acidentais (quedas). Há também relatos na pós-comercialização de confusão, perda de consciência e comprometimento mental. Assim, os pacientes devem ser avisados para tomarem precauções até que estejam familiarizados com os potenciais efeitos da medicação.

Uso concomitante com opioides e outros depressores do SNC

Pacientes que necessitem de tratamento concomitante com opioides podem apresentar aumentos das concentrações de gabapentina. Os pacientes que necessitam de tratamento concomitante com depressores do SNC (sistema nervoso central), incluindo opioides, devem ser observados cuidadosamente sobre sinais de depressão do SNC, como sonolência, sedação e depressão respiratória e as doses de gabapentina ou o tratamento concomitante com depressores do SNC, incluindo opioides, devem ser reduzidas apropriadamente (vide “Interações Medicamentosas”).

Recomenda-se cautela ao prescrever gabapentina concomitantemente com opioides devido ao risco de depressão do SNC. Em um estudo de caso-controle observacional e aninhado de base populacional de usuários de opioides, a coprescrição de opioides e gabapentina foi associada a um risco aumentado de morte relacionada

aos opioides em comparação com o uso de prescrição de opioides sozinho (odds ratio ajustada [aOR], 1,49 [IC de 95%, 1,18 a 1,88, p < 0,001]).

Não se deve ultrapassar o intervalo de 12 horas entre as doses de gabapentina para prevenir a reincidência de convulsões.

Reação alérgica com eosinofilia e sintomas sistêmicos
Reações de hipersensibilidade sistêmica, fatal, grave como rash com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS) tem sido relatados em pacientes tomando antiepiléticos incluindo gabapentina.
É importante notar que manifestações precoces de hipersensibilidade, tais como febre ou linfadenopatia, podem estar presentes mesmo que o rash não esteja. Caso esses sinais ou sintomas estejam presentes, o paciente deve ser avaliado imediatamente. A gabapentina deve ser descontinuada se uma etiologia alternativa para os sinais ou sintomas não puder ser estabelecida.

Anafilaxia
A gabapentina pode causar anafilaxia. Sinais e sintomas em casos relatados incluem: dificuldade em respirar, inchaço nos lábios, garganta e língua e hipotensão que requerem tratamento de emergência. Os pacientes devem ser instruídos a descontinuar imediatamente a gabapentina caso notem sinais e sintomas de anafilaxia e deverão procurar atendimento médico imediato.

Abuso e dependência
Casos de abuso e dependência foram relatados no banco de dados pós-comercialização. Como acontece com qualquer medicamento ativo no sistema nervoso central (SNC), avalie cuidadosamente os pacientes quanto a um histórico de abuso de medicamentos e/ ou distúrbios psiquiátricos.
Deve-se ter cautela ao considerar o uso de gabapentina em pacientes que estão abusando de drogas ou possuem histórico prévio que possuem maior risco de abuso da gabapentina.
Os pacientes tratados com gabapentina devem ser monitorados quanto a sinais e sintomas de abuso ou dependência da gabapentina (por exemplo, desenvolvimento de tolerância, aumento da dosagem e comportamento de procura de droga).

Sintomas de abstinência
Após a descontinuação do tratamento de curta e longa duração com gabapentina, foram observados sintomas de abstinência em alguns pacientes. Os sintomas de abstinência podem ocorrer logo após a descontinuação, geralmente dentro de 48 horas. Os sintomas relatados com mais frequência incluem ansiedade, insônia, náusea, dores, sudorese, tremor, dor de cabeça, depressão, sensação anormal, tontura e mal-estar.

Mulheres com potencial para engravidar/Contracepção
O uso de gabapentina no primeiro trimestre da gravidez pode causar defeitos congênitos graves no feto. A gabapentina não deve ser usada durante a gravidez, a menos que o benefício para a mãe supere claramente o risco potencial para o feto. As mulheres com potencial para engravidar devem fazer uso de método contraceptivo eficaz.

Fertilidade
Não há efeito sobre a fertilidade em estudos com animais (vide “Características Farmacológicas – Dados de Segurança Pré-Clínicos”).

Uso durante a gravidez e lactação
Uso durante a gravidez
A gabapentina atravessa a placenta humana.
O risco de defeitos no nascimento é aumentado pelo fator de 2-3 nos descendentes de mães tratadas com um medicamento antiepilético.
Os dados de um estudo observacional, que incluiu mais de 1.700 gestações expostas à gabapentina com base em dados coletados rotineiramente de registros administrativos e médicos na Dinamarca, Finlândia, Noruega e Suécia, não sugerem riscos substancialmente aumentados de malformações congênitas graves, resultados adversos no parto, ou resultados anormais no neurodesenvolvimento pós-natal em gestações expostas à gabapentina.
Para malformações congênitas maiores, as razões de prevalência ajustadas (aPRs) e intervalos de confiança (IC) de 95% na meta-análise padrão para gabapentina no primeiro trimestre exposta vs. não exposta à drogas antiepilépticas foi de 0,99 (0,80-1,23).
No geral, não houve achados estatisticamente significativos para natimorto, pequenos para a idade

gestacional, baixo índice de Apgar e microcefalia. Os aPRs foram 1,21 (1,02-1,44) para baixo peso ao nascer, 1,16 (1,00- 1,35) para parto prematuro.
Na população pediátrica exposta no útero, o estudo não forneceu evidências de um risco aumentado para efeitos sobre o neurodesenvolvimento, como transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH), transtornos do espectro autista (ASD) e deficiências intelectuais.
A síndrome de abstinência neonatal foi relatada em recém-nascidos expostos no utero à gabapentina. A co-exposição à gabapentina e opioides durante a gravidez pode aumentar o risco de síndrome de abstinência neonatal.
Estudos em animais demonstraram toxicidade reprodutiva (vide item 3. Características Farmacológicas – Dados de segurança pré-clínicos - teratogêneses).
A gabapentina não deve ser usada durante a gravidez, a menos que o benefício potencial para a mãe supere claramente o risco potencial para o feto.

Uso durante a lactação
A gabapentina é excretada no leite materno. Devido ao efeito no lactente ser desconhecido, deve-se ter cuidado em administrar gabapentina a lactantes. A gabapentina deve ser utilizada em lactantes apenas se os benefícios superarem os riscos para o bebê.

A gabapentina 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.

Efeitos na Habilidade de Dirigir e Operar Máquinas
O paciente deve ser orientado a não dirigir ou operar máquinas potencialmente perigosas até que se saiba que o medicamento não afeta as suas habilidades de executar estas atividades.
Durante o tratamento, o paciente não deve dirigir veículos ou operar máquinas, pois sua habilidade e atenção podem estar prejudicadas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS
Existem relatos espontâneos e casos na literatura sobre depressão respiratória, sedação e morte associados à gabapentina quando coadministrado com depressores do SNC, incluindo opioides. Em alguns desses relatos, os autores consideraram a combinação de gabapentina com opioides uma preocupação particular em pacientes frágeis, especialmente em pacientes idosos, em pacientes com doença respiratória subjacente grave, com polifarmácia e naqueles pacientes com distúrbios de abuso de substâncias.

morfina
Em estudos envolvendo voluntários sadios (N=12), quando uma cápsula de liberação controlada de 60 mg de morfina foi administrada 2 horas antes de uma cápsula de 600 mg de gabapentina, a AUC média da gabapentina aumentou em 44% comparada a gabapentina administrada sem morfina. Isto foi associado a um aumento no limiar de dor (cold-pressor test). O significado clínico destas alterações não foi definido. Os valores dos parâmetros farmacocinéticos não foram afetados pela administração da gabapentina 2 horas após a de morfina. Os efeitos colaterais observados, mediados por opioides associados à administração da gabapentina e da morfina não foram significativamente diferentes dos associados à morfina e ao placebo. A magnitude da interação em outras doses não é conhecida (vide “Advertências e Precauções – Gerais”).
Não foram observadas interações entre a gabapentina e o fenobarbital, a fenitoína, o ácido valproico ou a carbamazepina. Os perfis farmacocinéticos da gabapentina no estado de equilíbrio são similares para indivíduos sadios e para pacientes epilépticos recebendo estes medicamentos anticonvulsivantes.
A coadministração de gabapentina com contraceptivos orais contendo noretindrona e/ou etinilestradiol não influencia a farmacocinética no estado de equilíbrio de qualquer dos componentes.
A coadministração de gabapentina com antiácidos contendo alumínio e magnésio reduz a biodisponibilidade da gabapentina em cerca de 20%. Recomenda-se que a gabapentina seja administrada 2 horas após a administração de antiácidos.
A excreção renal da gabapentina não é alterada pela probenecida.
Uma leve redução na excreção renal de gabapentina, que é observada quando este fármaco é coadministrado com cimetidina, parece não ter importância clínica.

Exames laboratoriais
Foram relatados resultados falso-positivos no teste Ames N-Multistix SG® quando a gabapentina foi associada a outros fármacos anticonvulsivantes. Para se determinar a proteinúria, recomenda-se o procedimento mais específico de precipitação do ácido sulfossalicílico.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO
Conservar em temperatura ambiente (temperatura entre 15 e 30°C). Proteger da luz e umidade.
O prazo de validade do medicamento a partir da data de fabricação é de 24 meses.

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:
Comprimido revestido branco, oblongo, biconvexo e monossectado.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.
TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR
A gabapentina é administrada por via oral, podendo ser ingerido com ou sem alimentos.

Geral
Os comprimidos revestidos de 600 mg podem ser divididos ao meio no sulco, resultando em duas doses iguais de 300 mg.
Quando por julgamento clínico houver a necessidade de redução de dose, descontinuação ou substituição por um fármaco alternativo, isto deve ser feito gradualmente, durante no mínimo 1 semana.

Epilepsia
- Adultos e Pacientes Pediátricos a partir de 12 anos de idade

Em estudos clínicos, a faixa de dose eficaz variou de 900 mg/dia a 3600 mg/dia. O tratamento pode ser iniciado com a administração de 300 mg (½ comprimido de 600 mg), 3 vezes ao dia no 1º dia, ou ajustando-se a dose (Tabela 3). Então, a dose pode ser aumentada em 3 doses igualmente divididas até um máximo de 3600 mg/dia. Doses de até 4800 mg/dia foram bem toleradas em estudos clínicos abertos de longo prazo. O intervalo máximo entre as doses no esquema de 3 vezes ao dia não deve ultrapassar 12 horas, para prevenir a reincidência de convulsões.

TABELA 3			
Esquema de dosagem - titulação inicial			
Dose	**Dia 1**	**Dia 2**	**Dia 3**
MANHÃ	----	300 mg (½ comprimido de 600 mg)	300 mg (½ comprimido de 600 mg)
TARDE	----	----	300 mg (½ comprimido de 600 mg)
NOITE	300 mg (½ comprimido de 600 mg)	300 mg (½ comprimido de 600 mg)	300 mg (½ comprimido de 600 mg)

Dor neuropática
- Adultos

A dose inicial é de 900 mg/dia, administrada em três doses de 300 mg (½ comprimido de 600 mg) igualmente divididas e aumentada se necessário com base na resposta ao tratamento até uma dose máxima de 3600 mg/dia.
A tabela 4 a seguir ilustra a titulação inicial e exemplifica os aumentos de dose que poderão ser feitos, se necessário.

TABELA 4		
ESQUEMA POSOLÓGICO SUGERIDO		
	TITULAÇÃO INICIAL	**AUMENTO DE DOSE SE NECESSÁRIO**

	Dia 1 (300 mg)	Dia 2 (600 mg)	Dia 3 (900 mg)	1200 mg	1500 mg	1800 mg
MANHÃ	----	300 mg (½ comprimido de 600 mg)	300 mg (½ comprimido de 600 mg)	300 mg (½ comprimido de 600 mg)	300 mg (½ comprimido de 600 mg)	600 mg (1 comprimido de 600 mg)
TARDE	----	----	300 mg (½ comprimido de 600 mg)	300 mg (½ comprimido de 600 mg)	600 mg (1 comprimido de 600 mg)	600 mg (1 comprimido de 600 mg)
NOITE	300 mg (½ comprimido de 600 mg)	300 mg (½ comprimido de 600 mg)	300 mg (½ comprimido de 600 mg)	600 mg (1 comprimido de 600 mg)	600 mg (1 comprimido de 600 mg)	600 mg (1 comprimido de 600 mg)

A dose de manutenção deve ser ajustada pelo médico, de acordo com a resposta do paciente, podendo-se chegar ao máximo de 3600 mg/dia.

Ajuste de Dose na Insuficiência Renal em Pacientes com Dor Neuropática ou Epilepsia
O ajuste da dose é recomendado a pacientes com comprometimento de função renal (Tabela 5) e/ou em pacientes sob hemodiálise.

TABELA 5
Doses de gabapentina baseadas na função renal de adultos

Clearance da creatinina (mL/min)	Dose Diária Total [a] (mg/dia)
≥ 80	900 – 3600
50 – 79	600 – 1800
30 – 49	300 – 900
15 – 29	150[b] – 600
< 15	150[b] – 300

[a] a dose diária total deve ser administrada conforme a posologia de três vezes ao dia. As doses usadas para tratar os pacientes com função renal normal (clearance da creatinina ≥ 80 mL/min) variam de 900 mg/dia a 3600 mg/dia. As doses devem ser reduzidas em pacientes com insuficiência renal (clearance da creatinina < 79 mL/min).
[b] deve ser administrado 300 mg, em dias alternados.

Ajuste de dose em pacientes idosos
As mesmas doses recomendadas para adultos, tanto para epilepsia como para dor neuropática, podem ser administradas em pacientes idosos. Para pacientes com função renal comprometida, a dose deve ser ajustada conforme a Tabela 5.

Ajuste de dose para pacientes em hemodiálise
Para os pacientes submetidos à hemodiálise que nunca receberam gabapentina, é recomendada uma dose de ataque de 300 mg a 400 mg e, posteriormente doses de 200 mg a 300 mg de gabapentina após cada 4 horas de hemodiálise.

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

9. REAÇÕES ADVERSAS
Epilepsia
A segurança de gabapentina foi avaliada em mais de 2000 indivíduos e em pacientes participantes de estudos de terapêutica de associação. O fármaco foi bem tolerado. Deste total, 543 pacientes participaram de estudos clínicos controlados. Como gabapentina foi frequentemente administrada em associação a outros fármacos anticonvulsivantes, não foi possível determinar qual(is) fármaco(s) foi(ram) responsável(is) pelos eventos adversos.

A gabapentina também foi avaliada como monoterapia em mais de 600 pacientes. Os eventos adversos observados foram geralmente de intensidade leve a moderada.

Incidência em estudos clínicos controlados com terapêutica combinada

A Tabela 6 lista os sinais e sintomas que surgiram com o tratamento em pelo menos 1% dos pacientes com crises parciais, que participaram de estudos placebo-controlados como terapêutica de associação. Nestes estudos, tanto a gabapentina quanto o placebo foram administrados a pacientes recebendo outros fármacos anticonvulsivantes.

Os eventos adversos mais frequentemente relatados foram considerados de intensidade leve a moderada.

TABELA 6

Resumo dos sinais e sintomas que surgiram com o tratamento em ≥ 1% dos pacientes tratados com gabapentina em estudos placebo-controlados na terapia de associação

COSTART Sistema / Eventos Adversos (EA)	**gabapentina [a] (N = 543) nº de pacientes (%)**		**placebo [a] (N = 378) nº de pacientes (%)**	
Geral				
Dor abdominal	10	1,8	9	2,4
Dor lombar	10	1,8	2	0,5
Fadiga	60	11,0	19	5,0
Febre	7	1,3	5	1,3
Cefaleia	44	8,1	34	9,0
Infecção viral	7	1,3	8	2,1
Cardiovascular				
Vasodilatação	6	1,1	1	0,3
Sistema Digestório				
Constipação	8	1,5	3	0,8
Anormalidades Dentárias	8	1,5	1	0,3
Diarreia	7	1,3	8	2,1
Dispepsia	12	2,2	2	0,5
Aumento do apetite	6	1,1	3	0,8
Boca ou garganta seca	9	1,7	2	0,5
Náusea e/ou vômito	33	6,1	27	7,1
Hematológico e linfático				
Leucopenia	6	1,1	2	0,5
Diminuição da contagem de glóbulos brancos	6	1,1	2	0,5
Metabólico e Nutricional				
Edema periférico	9	1,7	2	0,5
Ganho de peso	16	2,9	6	1,6
Musculoesquelético				
Fratura	6	1,1	3	0,8
Mialgia	11	2,0	7	1,9
Sistema Nervoso				
Amnésia	12	2,2	0	0,0
Ataxia	68	12,5	21	5,6
Confusão	9	1,7	7	1,9
Incoordenação	6	1,1	1	0,3
Depressão	10	1,8	4	1,1
Tontura	93	17,1	26	6,9
Disartria	13	2,4	2	0,5
Instabilidade emocional	6	1,1	5	1,3
Insônia	6	1,1	7	1,9
Nervosismo	13	2,4	7	1,9
Nistagmo	45	8,3	15	4,0
Sonolência	105	19,3	33	8,7
Pensamento anormal	9	1,7	5	1,3
Tremor	37	6,8	12	3,2

Abalos musculares	7	1,3	2	0,5
Sistema Respiratório				
Tosse	10	1,8	5	1,3
Faringite	15	2,8	6	1,6
Rinite	22	4,1	14	3,7
Pele e Anexos				
Escoriação	7	1,3	0	0,0
Acne	6	1,1	5	1,3
Prurido	7	1,3	2	0,5
Rash	8	1,5	6	1,6
Sentidos especiais				
Ambliopia	23	4,2	4	1,1
Diplopia	32	5,9	7	1,9
Sistema Urogenital				
Impotência	8	1,5	4	1,1

[a] inclui tratamento concomitante com fármacos anticonvulsivantes.

Outros eventos adversos observados durante todos os estudos clínicos
Terapêutica combinada
São resumidos a seguir os eventos que ocorreram em pelo menos 1% dos participantes do estudo com epilepsia, que receberam gabapentina em terapêutica combinada em qualquer estudo clínico e que não foram descritos no item anterior, como sinais e sintomas que frequentemente ocorreram durante os estudos placebo-controlados.

- Geral: astenia, mal-estar, edema facial.
- Sistema cardiovascular: hipertensão.
- Sistema digestório: flatulência, anorexia, gengivite.
- Sistemas hematológico e linfático: púrpura mais frequentemente descrita como contusões resultantes de trauma.
- Sistema musculoesquelético: artralgia.
- Sistema nervoso: vertigem; hipercinesia; aumento, diminuição ou ausência de reflexos; parestesia; ansiedade; hostilidade.
- Sistema respiratório: pneumonia.
- Sistema urogenital: infecção do trato urinário.
- Sentidos especiais: visão anormal, mais frequentemente descrita como um distúrbio visual.

Monoterapia
Não foram relatados eventos adversos inesperados ou novos durante os estudos clínicos em monoterapia. Tonturas, ataxia, sonolência, parestesia e nistagmo correlacionaram-se à dose ao se comparar 300 mg/dia a 3600 mg/dia.

Uso em pacientes idosos
Cinquenta e nove indivíduos com idade a partir de 65 anos receberam gabapentina em estudos clínicos pré-comercialização. Os efeitos adversos relatados entre estes pacientes não diferiram do tipo de efeitos adversos relatados por indivíduos mais jovens. Para pacientes com a função renal comprometida, deve ser feito o ajuste da dose (vide "Posologia e Modo de Usar - Ajuste de Dose na Insuficiência Renal em Pacientes com Dor Neuropática ou Epilepsia e Ajuste de Dose em Pacientes em Hemodiálise").

Interrupção do tratamento devido a eventos adversos
Terapêutica combinada
Aproximadamente 7% dos mais de 2000 voluntários sadios e pacientes com epilepsia, espasticidade ou enxaqueca, que receberam gabapentina em estudos clínicos, descontinuaram o tratamento devido a eventos adversos.
Em todos os estudos clínicos, os eventos que ocorreram mais frequentemente e que contribuíram para a descontinuação do tratamento com a gabapentina incluíram sonolência, ataxia, tontura, fadiga, náusea e/ou vômito. Quase todos os participantes tiveram queixas múltiplas e nenhuma delas pôde ser caracterizada como primária.

Monoterapia
Em estudos anteriores à comercialização, aproximadamente 8% dos 659 pacientes que receberam gabapentina como monoterapia ou passaram para a monoterapia, descontinuaram o tratamento devido a um evento adverso.

Os eventos adversos mais comumente associados com a descontinuação foram tontura, nervosismo, ganho de peso, náusea e/ou vômito e sonolência.

Dor neuropática

TABELA 7				
Resumo dos sinais e sintomas que surgiram com o tratamento em ≥ 1% de pacientes tratados com gabapentina em estudos de dor neuropática placebo-controlados				
COSTART Sistema / Eventos Adversos	**gabapentina (N = 821) nº de pacientes (%)**		**placebo (N = 537) nº de pacientes (%)**	
Geral				
Dor abdominal	23	2,8	17	3,2
Lesão acidental	32	3,9	17	3,2
Astenia	41	5,0	25	4,7
Dor lombar	19	2,3	8	1,5
Sintomas de gripe	21	2,6	14	2,6
Cefaleia	45	5,5	33	6,1
Infecção	38	4,6	40	7,4
Dor	30	3,7	36	6,7
Sistema Digestório				
Constipação	19	2,3	9	1,7
Diarreia	46	5,6	24	4,5
Boca seca	27	3,3	5	0,9
Dispepsia	16	1,9	10	1,9
Flatulência	14	1,7	6	1,1
Náusea	45	5,5	29	5,4
Vômito	16	1,9	13	2,4
Metabólico e Nutricional				
Edema periférico	44	5,4	14	2,6
Ganho de peso	14	1,7	0	0,0
Sistema Nervoso				
Alteração da marcha	9	1,1	0	0,0
Amnésia	15	1,8	3	0,6
Ataxia	19	2,3	0	0,0
Confusão	15	1,8	5	0,9
Tontura	173	21,1	35	6,5
Hiperestesia	11	1,3	3	0,6
Sonolência	132	16,1	27	5,0
Pensamento anormal	12	1,5	0	0,0
Tremor	9	1,1	6	1,1
Vertigem	8	1,0	2	0,4
Sistema Respiratório				
Dispneia	9	1,1	3	0,6
Faringite	15	1,8	7	1,3
Pele e Anexos				
Rash	14	1,7	4	0,7
Sentidos especiais				
Ambliopia	15	1,8	2	0,4

Experiência pós-comercialização

Foram relatadas mortes súbitas inexplicadas em que a relação causal com o tratamento com gabapentina não foi estabelecida.

Os eventos adversos adicionais relatados pós-comercialização incluem aumento da creatinofosfoquinase sérica, rabdomiólise, insuficiência renal aguda, agitação, reação alérgica incluindo urticária, alopecia, anafilaxia, angioedema, hiperglicemia e hipoglicemia (mais frequente em pacientes diabéticos), hipertrofia da mama, dor no peito, rash com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS), elevação nos testes de função hepática (LFTs), eritema multiforme, queda, edema generalizado, ginecomastia, alucinações, hepatite, hipersensibilidade incluindo reações sistêmicas, hiponatremia, icterícia, perda de consciência, distúrbios de movimento tais como coreoatetose, discinesia e distonia, mioclonia, palpitação, pancreatite, disfunção sexual (incluindo alterações na

libido, distúrbios de ejaculação e anorgasmia), síndrome de Stevens-Johnson, trombocitopenia, tinido e incontinência urinária.
Após a descontinuação abruptado tratamento de curta e longa duração com gabapentina., foram observados sintomas de abstinência em alguns pacientes. Os sintomas notificados com mais frequência incluem ansiedade, insônia, náuseas, dores, sudorese, tremores, dor de cabeça, depressão, sensação anormal, tontura e mal-estar.

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

10. SUPERDOSE
Não foi observada toxicidade aguda com risco de vida nos casos de superdoses de gabapentina de até 49 g. Os sintomas da superdose incluíram tontura, visão dupla, fala empastada, sonolência, perda de consciência, letargia e diarreia leve. Todos os pacientes se recuperaram totalmente com terapêutica de suporte. A redução da absorção de gabapentina em doses maiores pode limitar a absorção do fármaco quando superdoses são ingeridas e, consequentemente, minimizar a toxicidade.
Embora a gabapentina possa ser removida por hemodiálise, baseado em experiência prévia, este procedimento geralmente não é necessário. Entretanto, em pacientes com insuficiência renal grave, a hemodiálise pode ser indicada.
Não foi identificada uma dose letal oral de gabapentina em camundongos e ratos que receberam doses de até 8000 mg/kg. Nos animais, os sinais de toxicidade aguda incluíram ataxia, dificuldade respiratória, ptose, hipoatividade ou excitação.
Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III - DIZERES LEGAIS
MS-1.0235.0965
Farm. Resp.: Dra. Telma Elaine Spina
CRF-SP nº 22.234

Registrado, fabricado e embalado por: **EMS S/A**
Rod. Jornalista Francisco Aguirre Proença, KM 08
Bairro Chácara Assay
Hortolândia/SP - CEP: 13186-901
CNPJ: 57.507.378/0003-65
INDÚSTRIA BRASILEIRA

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 12/07/2023.

bula-prof-550070-EMS-12/07/2023

Histórico de alteração para a bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**Nº. expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**Nº. expediente**	**Assunto**	**Data da aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
04/06/2013	0440193/13-0	(10459) – GENÉRICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Atualização de texto de bula conforme bula padrão publicada no bulário. Submissão eletrônica para disponibilização do texto de bula no Bulário eletrônico da ANVISA.	VP / VPS	600mg com 6, 9, 18, 27, 30, 54 e 100 (EMB HOSP) comprimidos revestidos.
16/12/2013	1056531/13-1	(10452) – GENÉRICO – Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Adequação do texto de bula, conforme bula padrão adequada, e disponibilizada em 20/09/2013. Adequação dos dizeres legais.	VP / VPS	600mg com 6, 9, 18, 27, 30, 54 e 100 (EMB HOSP) comprimidos revestidos.
20/12/2013	1070491/13-4	(10452) – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Adequação do texto de bula, conforme bula padrão adequada, disponibilizada em 20/09/2013, e adequação no texto.	VP / VPS	600mg com 6, 9, 18, 27, 30, 54 e 100 (EMB HOSP) comprimidos revestidos.
04/07/2014	0532268/14-5	(10452) – GENÉRICO – Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Adequação do texto de bula, conforme bula padrão disponibilizada em 28/03/2014 e 30/05/2014. - Itens: Para que este medicamento é indicado; O que devo saber antes de usar este medicamento; O que devo fazer quando eu me esquecer de usar este medicamento; Quais os males que este medicamento pode me causar.	VP / VPS	600mg com 6, 9, 18, 27, 30, 54 e 100 (EMB HOSP) comprimidos revestidos.
02/10/2014	0818737/14-1	(10452) – GENÉRICO –	NA	NA	NA	NA	Adequação do texto de bula, conforme bula padrão disponibilizada em	VP / VPS	600mg com 6, 9, 18, 27, 30, 54 e 100 (EMB HOSP)

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**Nº. expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**Nº. expediente**	**Assunto**	**Data da aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
		Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12					24/07/2014. - Itens: O que devo saber antes de usar este medicamento; Quais os males que este medicamento pode me causar.		comprimidos revestidos.
24/09/2015	0853350/15-4	(10452) – GENÉRICO – Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Adequação do texto de bula, conforme bula padrão disponibilizada em 02/07/2015. - Itens: Identificação do medicamento; 3. Características Farmacológicas; 5. Advertências e Precauções; 8. Posologia e modo de usar; 9. Reações adversas; 10. Superdose.	VP / VPS	600mg com 6, 9, 18, 27, 30, 54 e 100 (EMB HOSP) comprimidos revestidos.
04/05/2016	1670331/16-6	(10452) – GENÉRICO – Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Adequação do texto de bula, conforme bula padrão disponibilizada em 04/02/2016 e 14/04/2016. VP: itens 2, 4, 6 e 8 VPS: itens 2, 3, 5, 6, 8 e 9	VP / VPS	600mg com 6, 9, 18, 27, 30, 54 e 100 (EMB HOSP) comprimidos revestidos.
31/10/2016	2440316/16-4	(10452) – GENÉRICO – Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Adequação do texto de bula, conforme bula padrão disponibilizada em 04/08/2016. VP: item 8 VPS: item 9	VP / VPS	600mg com 6, 9, 18, 27, 30, 54 e 100 (EMB HOSP) comprimidos revestidos.
11/07/2017	1422596/17-4	(10452) – GENÉRICO – Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Adequação do texto de bula, conforme bula padrão disponibilizada em 13/04/2017. VP: Item 4 VPS: Item 5	VP / VPS	600mg com 6, 9, 18, 27, 30, 54 e 100 (EMB HOSP) comprimidos revestidos.

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**Nº. expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**Nº. expediente**	**Assunto**	**Data da aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
22/06/2020	1981931/20-5	(10452) – GENÉRICO – Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? III - DIZERES LEGAIS	VP	600mg com 6, 9, 18, 27, 30, 54 e 100 (EMB HOSP) comprimidos revestidos.
							2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS III - DIZERES LEGAIS	VPS	
04/02/2021	0466825/21-1	(10452) – GENÉRICO – Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	III – DIZERES LEGAIS III-DIZERES LEGAIS 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP VPS	600mg com 6, 9, 18, 27, 30, 54 e 100 (EMB HOSP) comprimidos revestidos.
30/03/2022	1451993/22-6	(10452) – GENÉRICO – Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Comprimido revestido de 600 mg. Embalagem contendo 6, 9, 18, 27, 30, 54 e 100* unidades. *Embalagem hospitalar
17/08/2022	4566035/22-1	(10452) – GENÉRICO – Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES	VP VPS	Comprimido revestido de 600 mg. Embalagem contendo 6, 9, 18, 27, 30, 54 e 100* unidades. *Embalagem hospitalar

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**Nº. expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**Nº. expediente**	**Assunto**	**Data da aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
18/05/2023	0506201/23-6	(10452) – GENÉRICO – Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP VPS	Comprimido revestido de 600 mg. Embalagem contendo 6, 9, 18, 27, 30, 54 e 100 unidades.
-	-	(10452) – GENÉRICO – Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES	VP VPS	Comprimido revestido de 600 mg. Embalagem contendo 6, 9, 18, 27, 30, 54 e 100 unidades.

gabapentina

EMS S/A

Cápsula dura

300 mg e 400 mg

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO
gabapentina
"Medicamento Genérico, Lei nº. 9.787, de 1999"

APRESENTAÇÕES
Cápsula dura de 300 mg e 400 mg. Embalagem contendo 10, 20, 30, 40, 60, 300*, 450* ou 500* unidades.
*Embalagem hospitalar.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: USO ORAL
USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 12 ANOS DE IDADE (APENAS PARA TRATAMENTO DE EPILEPSIA)

COMPOSIÇÃO
Cada cápsula dura contém:
gabapentina.....300 mg
excipiente* q.s.p.....1 cap dura
*povidona, talco. Componentes da cápsula: gelatina, dióxido de titânio, azul brilhante, vermelho allura 129.

gabapentina.....400 mg
excipiente* q.s.p.....1 cap dura
*povidona, talco. Componentes da cápsula: gelatina, dióxido de titânio, vermelho de eritrosina, amarelo de tartrazina, vermelho de azorrubina, azul brilhante.

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES
Epilepsia
A gabapentina é indicada como monoterapia no tratamento de crises parciais com ou sem generalização secundária, em adultos e em crianças a partir de 12 anos de idade. A segurança e eficácia da monoterapia em crianças com menos de 12 anos de idade não foram estabelecidas (vide –"Posologia e Modo de Usar – Pacientes adultos e pediátricos a partir de 12 anos de idade").
A gabapentina também é indicada como terapêutica adjuvante no tratamento de crises parciais com ou sem generalização secundária em adultos e em crianças a partir de 12 anos de idade.

Dor Neuropática
A gabapentina é indicada para o tratamento da dor neuropática em adultos a partir de 18 anos de idade. A segurança e eficácia em pacientes com menos de 18 anos não foi estabelecida.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA
Neuralgia pós-herpética
A gabapentina foi avaliada para o controle da neuralgia pós-herpética (NPH) em dois estudos multicêntricos, randomizados, duplo-cegos, controlados por placebo, com N=563 total de pacientes randomizados que receberam pelo menos uma dose de gabapentina (ITT) (Tabela 1). Os pacientes eram admitidos no estudo se continuassem sentindo dor por mais de 3 meses após a resolução da erupção cutânea por herpes zoster.

TABELA 1
Estudos controlados de NPH: duração, doses e número de pacientes.

Estudo	Duração do Estudo	gabapentina (mg/dia)[a] Dose-Alvo	Pacientes tratados com gabapentina	Pacientes tratados com placebo
1	8 semanas	3.600	113	116
2	7 semanas	1.800, 2.400	223	111
		Total	336	227

[a]Dividido em 3 doses (3 vezes/dia)

Cada estudo incluiu uma fase duplo-cega de 7 ou 8 semanas de duração (3 ou 4 semanas de titulação e 4 semanas de dose fixa). Os pacientes iniciaram o tratamento com titulação até 900 mg/dia de gabapentina durante 3 dias.

As doses foram então tituladas em aumentos de 600 a 1.200 mg/dia, a intervalos de 3 a 7 dias até a dose-alvo, por 3 a 4 semanas. Os pacientes registraram a dor em um diário por meio de uma escala numérica de gradação da dor de 11 pontos, variando de 0 (sem dor) a 10 (pior dor possível). Foi exigida para randomização uma pontuação média de dor durante a fase inicial de no mínimo 4. As análises foram conduzidas utilizando-se a população de intenção de tratamento (todos os pacientes randomizados que receberam pelo menos uma dose do medicamento em estudo).
Os dois estudos apresentaram diferenças significativas de eficácia em comparação ao placebo em todas as doses testadas. Foi observada uma redução significativa nas pontuações médias semanais de dor durante a Semana 1 nos dois estudos e as diferenças significativas foram mantidas até o final do tratamento. Foram observados efeitos comparáveis em todos os braços ativos de tratamento. O modelo farmacocinético/ farmacodinâmico forneceu evidências de eficácia em todas as doses. As figuras 1 e 2 mostram a escala de intensidade de dor para os Estudos 1 e 2.

Figura 1. Média semanal da pontuação de dor (casos observados na população (ITT): Estudo 1

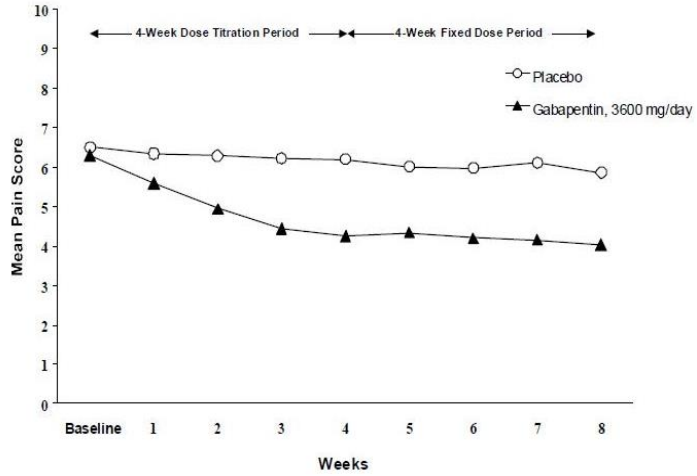
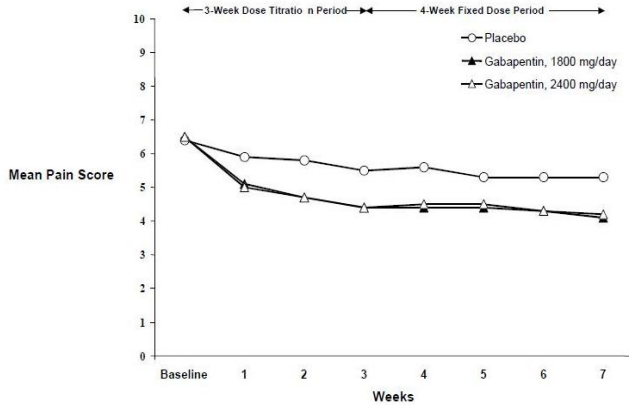
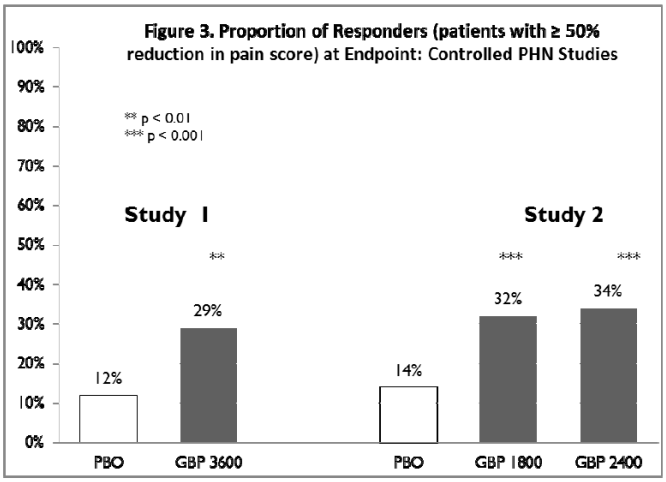


Figura 2. Média semanal da pontuação de dor (casos observados na população (ITT): Estudo 2



A proporção de pacientes que responderam ao tratamento (pacientes que relataram melhora de pelo menos 50% no desfecho da pontuação da dor em comparação com a fase inicial) foi calculada para cada estudo (Figura 3).

Figura 3. Proporção de respostas (pacientes com redução de pelo menos 50% na pontuação da dor) na visita final: estudos controlados NPH



Epilepsia

A eficácia de gabapentina como terapia adjuvante (em combinação a outros anticonvulsivantes) foi estabelecida em estudos multicêntricos, controlados por placebo, duplo-cegos, de grupos paralelos conduzidos em pacientes adultos e pediátricos (a partir de 3 anos de idade) com crises parciais refratárias.

Evidências da eficácia foram obtidas em três estudos conduzidos em 705 pacientes (a partir de 12 anos de idade). Os pacientes admitidos nos estudos apresentavam história de pelo menos 4 crises parciais por mês apesar de receberem um ou mais fármacos anticonvulsivantes em níveis terapêuticos e foram avaliados com seus respectivos esquemas terapêuticos estabelecidos durante um período inicial de 12 semanas (6 semanas no estudo de pacientes pediátricos). Nos pacientes que continuaram a apresentar pelo menos 2 (ou 4 em alguns estudos) crises por mês, a gabapentina ou placebo foram então adicionados à terapia existente durante um período de tratamento de 12 semanas. A eficácia foi avaliada principalmente com base na porcentagem de pacientes com redução igual ou superior a 50% na frequência de crises com o tratamento em relação ao basal ("taxa de pacientes responsivos") e uma medida derivada denominada razão de resposta, uma medida da alteração definida como (T - B) / (T + B), em que B é a frequência de crises do paciente na fase inicial e T é a frequência de crises do paciente durante o tratamento. A razão de resposta distribui-se no intervalo de -1 a +1. O valor zero indica que não ocorreu alteração, ao passo que a eliminação completa das crises receberia um valor de -1 e, o aumento das taxas de crises receberia valores positivos. A razão de resposta de -0,33 corresponde a uma redução de 50% na frequência de crises. Os resultados apresentados a seguir são para todas as crises parciais na população de intenção de tratamento (todos os pacientes que receberam qualquer dose de tratamento) em cada estudo, a menos que indicado de outra forma.

Um estudo comparou gabapentina 1.200 mg/dia divididos em 3 doses ao dia com o placebo. A taxa de pacientes responsivos foi de 23% (14/61) no grupo que recebeu gabapentina e de 9% (6/66) no grupo que recebeu placebo. A diferença entre os grupos foi estatisticamente significativa. A razão de resposta também foi melhor no grupo gabapentina (-0,199) do que no grupo placebo (-0,044), uma diferença que também atingiu significância estatística.

Um segundo estudo comparou 1.200 mg/dia de gabapentina (N=101) divididos em três doses ao dia com o placebo (N=98). Grupos menores de doses adicionais de gabapentina (600 mg/dia, N=53; 1.800 mg/dia, N=54) também foram estudados para obter informações sobre a resposta à dose. A taxa de pacientes responsivos foi mais alta no grupo gabapentina 1.200 mg/dia (16%) do que no grupo placebo (8%), porém a diferença não foi estatisticamente significativa. A taxa de pacientes responsivos com 600 mg (17%) também não foi significativamente maior do que a do placebo, porém a taxa do grupo responsivo de 1.800 mg (26%) foi significativamente superior em relação ao grupo placebo. A razão de resposta foi melhor para o grupo gabapentina de 1.200 mg/dia (-0,103) do que para o placebo (-0,022); porém esta diferença também não foi significativa (p = 0,224). Foi observada resposta melhor nos grupos que recebiam gabapentina 600 mg/dia (-0,105) e 1.800 mg/dia (-0,222) do que no que recebia 1.200 mg/dia, com o grupo de 1.800 mg/dia atingindo significância estatística em comparação ao placebo.

Um terceiro estudo comparou gabapentina 900 mg/dia divididos em 3 doses ao dia (N=111) e placebo (N=109). Um grupo adicional de gabapentina 1.200 mg/dia (N=52) forneceu dados de dose-resposta. Foi observada diferença estatisticamente significativa na taxa de pacientes responsivos para o grupo gabapentina com 900 mg/dia (22%) em comparação ao grupo placebo (10%). A razão de resposta também foi significativamente

superior para o grupo gabapentina 900 mg/dia (-0,119) em comparação ao placebo (-0,027), assim como ocorreu no grupo gabapentina com 1.200 mg/dia (-0,184) em comparação ao placebo.
Também foram realizadas análises em cada estudo para examinar o efeito da gabapentina sobre a prevenção das crises tônico-clônicas generalizadas secundariamente. Os pacientes que apresentaram tais crises na fase inicial ou no período de tratamento nos três estudos controlados por placebo foram incluídos nestas análises. Houve várias comparações de razões de resposta que apresentaram vantagem estatisticamente significativa para a gabapentina em comparação ao placebo e tendências favoráveis para quase todas as comparações.
A análise de pacientes responsivos utilizando dados combinados dos três estudos e de todas as doses (N=162, gabapentina; N=89, placebo) também demonstrou uma vantagem significativa para gabapentina sobre o placebo na redução da frequência de crises tônico-clônicas secundariamente generalizadas.
Em dois dos três estudos controlados, foi utilizada mais do que uma dose de gabapentina. Dentro de cada estudo, os resultados não apresentaram uma resposta consistentemente elevada em relação à dose. No entanto, observando os estudos, fica evidente uma tendência para o aumento da eficácia com o aumento da dose (vide Figura 4).

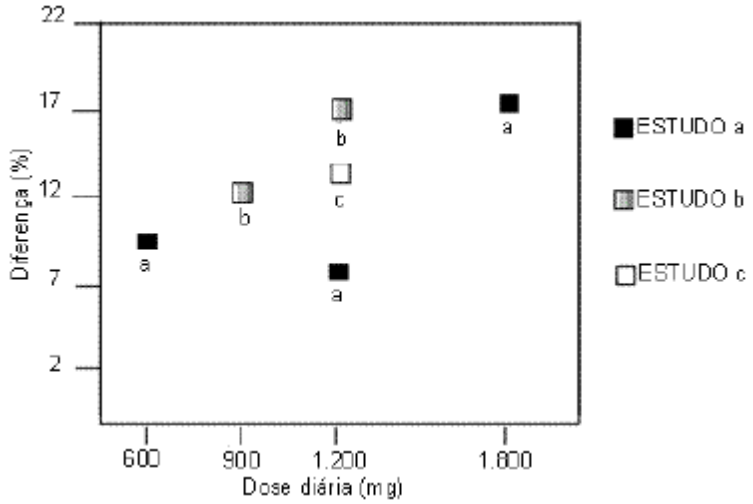


Figura 4. Taxa de pacientes responsivos recebendo gabapentina, expressa como uma diferença em relação à dose de placebo por estudo: estudos de terapia adjuvante em pacientes ≥ 12 anos apresentando crises parciais.

Na figura 4, está traçada a magnitude do efeito do tratamento, medida no eixo Y como a diferença na proporção de pacientes designados a receber gabapentina e placebo que atingiram redução igual ou superior a 50% na frequência de crises em relação à frequência inicial e à dose diária administrada de gabapentina (eixo X).
Embora não tenha sido realizada análise formal por sexo, as estimativas de resposta (razão de resposta) dos estudos clínicos (398 homens, 307 mulheres) indicam que não existem diferenças importantes relativas ao gênero dos pacientes. Não houve padrão consistente indicativo de que a idade apresentasse qualquer efeito sobre a resposta à gabapentina. Não houve número suficiente de pacientes de outras etnias além da caucasiana que possibilitasse uma comparação de eficácia entre os grupos étnicos.

Referências:
1. Physicians' Desk Reference®. Medical Economics Company 2004; 58: 2559 – 2564.
2. Rowbotham M, Harden N, Stacey B, Bernstein P, Magnus-Miller L. Gabapentin for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomized controlled trial. JAMA. 1998 Dec 2;280(21):1837-42.
3. Rice AS, Maton S; Postherpetic Neuralgia Study Group. Gabapentin in postherpetic neuralgia: a randomised, double blind, placebo controlled study. Pain. 2001 Nov;94(2):215-24
4. US Gabapentin Study Group. Gabapentin as add-on therapy in refractory partial epilepsy: a double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. The US Gabapentin Study Group No. 5. Neurology. 1993 Nov;43(11):2292-8
5. Anhut H, Ashman P, Feuerstein TJ, Sauermann W, Saunders M, Schmidt B. Gabapentin (Neurontin) as add-on therapy in patients with partial seizures: a double-blind, placebo-controlled study. The International Gabapentin Study Group. Epilepsia. 1994 Jul-Aug;35(4):795-801.
6. Morris GL.Gabapentin. Epilepsia 1999;40 Suppl 5:S63-70.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

A gabapentina penetra rapidamente no cérebro e previne convulsões em uma série de modelos animais de epilepsia. A gabapentina não possui afinidade pelos receptores GABA-A ou GABA-B nem altera o metabolismo do GABA. Não se liga a outros receptores ou sítios de neurotransmissão cerebral e não interage com os canais de sódio. A gabapentina liga-se com alta afinidade à subunidade α2δ (alfa-2-delta) dos canais de cálcio voltagem-dependentes propondo-se que a ligação à subunidade α2δ esteja envolvida nos efeitos anticonvulsivantes da gabapentina em animais. A triagem ampliada não sugere outro sítio de ação do fármaco além de α2δ.

Evidências de vários modelos pré-clínicos atestam que a atividade farmacológica da gabapentina pode ser mediada pela ligação à α2δ através da redução da liberação de neurotransmissores excitatórios em regiões do sistema nervoso central. Tal atividade pode sustentar a atividade anticonvulsivante da gabapentina. A relevância dessas ações da gabapentina sobre os efeitos anticonvulsivantes em humanos ainda não foi estabelecida.

A gabapentina também apresenta eficácia em vários modelos pré-clínicos animais de dor. Propõe-se que a ligação específica da gabapentina à subunidade α2δ resulta em várias ações diferentes que podem ser responsáveis pela ação analgésica em modelos animais. Os efeitos analgésicos da gabapentina podem ocorrer na medula espinhal, bem como em centros cerebrais superiores por meio de interações com as vias descendentes inibitórias da dor. A relevância dessas propriedades pré-clínicas para a ação terapêutica em humanos é desconhecida.

Propriedades Farmacocinéticas

A biodisponibilidade da gabapentina não é proporcional à dose. Isto é, quando a dose aumenta, a biodisponibilidade diminui. Os picos de concentração plasmática de gabapentina são observados de 2 a 3 horas após a administração oral. A biodisponibilidade absoluta de gabapentina cápsula é de aproximadamente 60%. A alimentação, incluindo dietas ricas em gorduras, não tem efeito sobre a farmacocinética da gabapentina.

A eliminação plasmática da gabapentina é melhor descrita pela farmacocinética linear. A meia-vida de eliminação da gabapentina independe da dose e é, em média, de 5 a 7 horas.

A farmacocinética da gabapentina não é afetada por administrações múltiplas e as concentrações plasmáticas no estado de equilíbrio são previsíveis a partir dos dados de dose única. Embora as concentrações plasmáticas da gabapentina nos ensaios clínicos tenham estado geralmente entre 2 µg/mL e 20 µg/mL, tais concentrações não permitem prever a segurança ou a eficácia. As concentrações plasmáticas de gabapentina são proporcionais às doses de 300 mg ou de 400 mg, administradas a cada 8 horas. Os parâmetros farmacocinéticos estão descritos na Tabela 2.

TABELA 2

Resumo dos parâmetros farmacocinéticos médios (% DP) da gabapentina, no estado de equilíbrio, após administração a cada 8 horas

Parâmetro Farmacocinético	**300 mg (n = 7)**		**400 mg (n = 11)**	
$C_{máx}$ (µg/mL)	4,02	(24)	5,50	(21)
$t_{máx}$ (h)	2,7	(18)	2,1	(47)
$t_{1/2}$ (h)	5,2	(12)	6,1	ND
AUC (0-∞) (µg.h/mL)	24,8	(24)	33,3	(20)
Ae%	NA	NA	63,6	(14)

% DP = Desvio padrão;
ND = Não determinado;
NA = Não disponível;
Ae% = porcentagem de gabapentina inalterada que é excretada pela urina.

A gabapentina não se liga às proteínas plasmáticas e possui um volume de distribuição equivalente a 57,7 L. Em pacientes com epilepsia, as concentrações de gabapentina no líquido cefalorraquidiano (LCR) são correspondentes a aproximadamente 20% da concentração plasmática no estado de equilíbrio. A gabapentina é eliminada exclusivamente pelos rins. Não há evidência de metabolismo em seres humanos. A gabapentina não induz as enzimas oxidativas hepáticas de função mista, responsáveis pelo metabolismo dos fármacos.

Em idosos e em portadores de insuficiência renal, o clearance plasmático da gabapentina é reduzido. A constante da taxa de eliminação, o clearance plasmático e o clearance renal da gabapentina são diretamente proporcionais ao clearance da creatinina.

A gabapentina é removida do plasma por hemodiálise. Recomenda-se um ajuste da dose em pacientes com função renal comprometida ou sob hemodiálise (vide "Posologia e Modo de Usar - Ajuste de dose na insuficiência renal em pacientes com dor neuropática ou epilepsia e ajuste de dose de pacientes em hemodiálise").
Em um estudo de farmacocinética com 24 lactentes e crianças saudáveis, pacientes pediátricos entre 1 e 48 meses de vida, evidenciou exposição aproximadamente 30% menor (AUC) do que a observada em crianças com mais de 5 anos de idade. O Cmáx foi menor e o clearance por peso corporal foi maior em lactentes e em crianças.

Dados de Segurança Pré-Clínicos
Carcinogênese
A gabapentina foi administrada na dieta de camundongos, nas doses de 200, 600 e 2000 mg/kg/dia e de ratos, nas doses de 250, 1000 e 2000 mg/kg/dia, durante 2 anos. Um aumento estatisticamente significativo na incidência de tumores de células acinares pancreáticas foi observado somente em ratos machos que receberam a dose mais elevada. Os picos das concentrações plasmáticas do fármaco em ratos, com a dose de 2000 mg/kg/dia, foram 10 vezes maiores que as concentrações plasmáticas em humanos que receberam a dose de 3600 mg/dia. As neoplasias de células acinares pancreáticas em ratos machos foram de baixo grau, que não afetaram a sobrevida, não resultaram metástases ou invadiram os tecidos vizinhos e foram semelhantes aos observados nos controles. Não está clara a relevância destes tumores de células acinares pancreáticas de ratos machos ao risco carcinogênico em humanos.
Mutagênese
A gabapentina não demonstrou potencial genotóxico. Não se mostrou mutagênica in vitro, em testes padrões empregando células de mamíferos ou modelos bacterianos. Também não induziu aberrações estruturais dos cromossomos em células de mamíferos in vitro ou in vivo e não induziu a formação de micronúcleos na medula óssea de hamsters.
Alterações da Fertilidade
Não foram observados efeitos adversos sobre a fertilidade ou sobre a reprodução em ratos, em doses de até 2000 mg/kg (aproximadamente 5 vezes a dose humana diária máxima na base de mg/m^2).
Teratogênese
Comparando-se aos controles, a gabapentina não aumentou a incidência de malformações na prole de camundongos, ratos ou coelhos em doses de até 50, 30 e 25 vezes, respectivamente, a dose humana diária de 3600 mg (4, 5 ou 8 vezes, respectivamente, a dose diária humana na base de mg/m^2).
A gabapentina induziu ossificação tardia do crânio, das vértebras e das patas dianteiras e traseiras de roedores, indicando um atraso do crescimento fetal. Estes efeitos ocorreram quando fêmeas prenhas de camundongo receberam doses orais de 1000 ou de 3000 mg/kg/dia durante a organogênese e em ratas nas quais foram administradas doses de 2000 mg/kg/dia antes e durante o acasalamento e durante toda a gestação. Estas doses são de aproximadamente 1 a 5 vezes a dose recomendada de 3600 mg para humanos na base de mg/m^2.
Não foram observados efeitos em fêmeas prenhas de camundongo que receberam 500 mg/kg/dia (aproximadamente metade da dose diária humana na base de mg/m^2).
Foi observado um aumento na incidência de hidroureter e/ou hidronefrose em ratas que receberam 2000 mg/kg/dia em um estudo de reprodução geral e de fertilidade; 1500 mg/kg/dia em um estudo de teratogênese; e 500, 1000 e 2000 mg/kg/dia em um estudo peri e pós-natal. A significância destes resultados é desconhecida, mas foi associada ao retardo no desenvolvimento. Estas doses também são aproximadamente 1 a 5 vezes a dose humana de 3600 mg na base de mg/m^2.
Em um estudo de teratogênese em coelhos, ocorreu um aumento na incidência de perda fetal pós-implantação em coelhas que receberam 60, 300 e 1500 mg/kg/dia durante a organogênese. Estas doses são aproximadamente ¼ a 8 vezes a dose diária humana de 3600 mg na base de mg/m^2.

4. CONTRAINDICAÇÕES
A gabapentina é contraindicada a pacientes com hipersensibilidade à gabapentina ou a outros componentes da fórmula.
Este medicamento é contraindicado para menores de 12 anos.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES
Gerais
Embora não haja evidência de crises de rebote com a gabapentina, a suspensão abrupta de anticonvulsivantes em pacientes epilépticos pode precipitar o estado de mal epiléptico (vide "Posologia e Modo de Usar"). Quando por

julgamento clínico houver a necessidade de redução de dose, descontinuação ou substituição por um fármaco anticonvulsivante alternativo, isto deve ser feito gradualmente, durante no mínimo uma semana.
Geralmente, a gabapentina não é considerada eficaz no tratamento de crises de ausência.
O tratamento com gabapentina tem sido associado com tonturas e sonolência, que podem aumentar a ocorrência de lesões acidentais (quedas). Há também relatos, na pós-comercialização, de confusão, perda de consciência e comprometimento mental. Assim, os pacientes devem ser avisados para tomarem precauções até que estejam familiarizados com os potenciais efeitos da medicação.

Uso concomitante com opioides e outros depressores do SNC
Pacientes que necessitem de tratamento concomitante com opioides podem apresentar aumentos das concentrações de gabapentina. Os pacientes que necessitam de tratamento concomitante com depressores do SNC (sistema nervoso central), incluindo opioides, devem ser observados cuidadosamente sobre sinais de depressão do SNC, como sonolência, sedação e depressão respiratória e as doses de gabapentina ou o tratamento concomitante com depressores do SNC, incluindo opioides, devem ser reduzidas apropriadamente (vide "Interações Medicamentosas").
Recomenda-se cautela ao prescrever gabapentina concomitantemente com opioides devido ao risco de depressão do SNC. Em um estudo de caso-controle observacional e aninhado de base populacional de usuários de opioides, a coprescrição de opioides e gabapentina foi associada a um risco aumentado de morte relacionada aos opioides em comparação com o uso de prescrição de opioides sozinho (odds ratio ajustada [aOR], 1,49 [IC de 95%, 1,18 a 1,88, $p < 0,001$]).
Não se deve ultrapassar o intervalo de 12 horas entre as doses de gabapentina para prevenir a reincidência de convulsões.

Reação alérgica com eosinofilia e sintomas sistêmicos
Reações de hipersensibilidade sistêmica fatal grave, como rash com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS), tem sido relatados em pacientes tomando antiepiléticos incluindo gabapentina.
É importante notar que manifestações precoces de hipersensibilidade, tais como febre ou linfadenopatia, podem estar presentes mesmo que o rash não esteja. Caso esses sinais ou sintomas estejam presentes, o paciente deve ser avaliado imediatamente. A gabapentina deve ser descontinuada se uma etiologia alternativa para os sinais ou sintomas não puder ser estabelecida.
Anafilaxia
A gabapentina pode causar anafilaxia. Sinais e sintomas em casos relatados incluem: dificuldade em respirar, inchaço nos lábios, garganta e língua e hipotensão que requerem tratamento de emergência. Os pacientes devem ser instruídos a descontinuar imediatamente a gabapentina caso notem sinais e sintomas de anafilaxia e deverão procurar atendimento médico imediato.
Abuso e dependência
Casos de abuso e dependência foram relatados no banco de dados pós-comercialização. Como acontece com qualquer medicamento ativo no sistema nervoso central (SNC), avalie cuidadosamente os pacientes quanto a um histórico de abuso de medicamentos e/ou distúrbios psiquiátricos.
Deve-se ter cautela ao considerar o uso de gabapentina em pacientes que estão abusando de drogas ou possuem histórico prévio que possuem maior risco de abuso da gabapentina.
Os pacientes tratados com gabapentina devem ser monitorados quanto a sinais e sintomas de abuso ou dependência da gabapentina (por exemplo, desenvolvimento de tolerância, aumento da dosagem e comportamento de procura de droga).

Sintomas de abstinência
Após a descontinuação do tratamento de curta e longa duração com gabapentina, foram observados sintomas de abstinência em alguns pacientes. Os sintomas de abstinência podem ocorrer logo após a descontinuação, geralmente dentro de 48 horas. Os sintomas relatados com mais frequência incluem ansiedade, insônia, náusea, dores, sudorese, tremor, dor de cabeça, depressão, sensação anormal, tontura e mal-estar.

Mulheres com potencial para engravidar/Contracepção
O uso de gabapentina no primeiro trimestre da gravidez pode causar defeitos congênitos graves no feto. A gabapentina não deve ser usada durante a gravidez, a menos que o benefício para a mãe supere claramente o risco potencial para o feto. As mulheres com potencial para engravidar devem fazer uso de método contraceptivo eficaz.

Fertilidade
Não há efeito sobre a fertilidade em estudos com animais. (vide "Características Farmacológicas – Dados de Segurança Pré-Clínicos").

Uso durante a gravidez e lactação
Uso durante a gravidez
A gabapentina atravessa a placenta humana.
O risco de defeitos no nascimento é aumentado pelo fator de 2-3 nos descendentes de mães tratadas com um medicamento antiepilético.
Os dados de um estudo observacional, que incluiu mais de 1.700 gestações expostas à gabapentina com base em dados coletados rotineiramente de registros administrativos e médicos na Dinamarca, Finlândia, Noruega e Suécia, não sugerem riscos substancialmente aumentados de malformações congênitas graves, resultados adversos no parto, ou resultados anormais no neurodesenvolvimento pós-natal em gestações expostas à gabapentina.
Para malformações congênitas maiores, as razões de prevalência ajustadas (aPRs) e intervalos de confiança (IC) de 95% na meta-análise padrão para gabapentina no primeiro trimestre exposta vs. não exposta à drogas antiepilépticas foi de 0,99 (0,80-1,23).

No geral, não houve achados estatisticamente significativos para natimorto, pequenos para a idade gestacional, baixo índice de Apgar e microcefalia. Os aPRs foram 1,21 (1,02-1,44) para baixo peso ao nascer, 1,16 (1,00-1,35) para parto prematuro.
Na população pediátrica exposta no útero, o estudo não forneceu evidências de um risco aumentado para efeitos sobre o neurodesenvolvimento, como transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH), transtornos do espectro autista (ASD) e deficiências intelectuais.
A síndrome de abstinência neonatal foi relatada em recém-nascidos expostos no utero à gabapentina. A co-exposição à gabapentina e opioides durante a gravidez pode aumentar o risco de síndrome de abstinência neonatal. Estudos em animais demonstraram toxicidade reprodutiva (vide item 3. Características Farmacológicas – Dados de segurança pré-clínicos - teratogêneses).
A gabapentina não deve ser usada durante a gravidez, a menos que o benefício potencial para a mãe supere claramente o risco potencial para o feto.

Uso durante a lactação
A gabapentina é excretada no leite materno. Devido ao efeito no lactente ser desconhecido, deve-se ter cuidado em administrar gabapentina a lactantes. A gabapentina deve ser utilizada em lactantes apenas se os benefícios superarem os riscos para o bebê.

A gabapentina 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.

A gabapentina cápsula dura de 400 mg contém o corante amarelo de TARTRAZINA que pode causar reações de natureza alérgica, entre as quais asma brônquica, especialmente em pessoas alérgicas ao ácido acetilsalicílico.

Efeitos na Habilidade de Dirigir e Operar Máquinas
O paciente deve ser orientado a não dirigir ou operar máquinas potencialmente perigosas até que se saiba que o medicamento não afeta as suas habilidades de executar estas atividades.
Durante o tratamento, o paciente não deve dirigir veículos ou operar máquinas, pois sua habilidade e atenção podem estar prejudicadas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS
Existem relatos espontâneos e casos na literatura sobre depressão respiratória, sedação e morte associados à gabapentina quando coadministrado com depressores do SNC, incluindo opioides. Em alguns desses relatos, os autores consideraram a combinação de gabapentina com opioides uma preocupação particular em pacientes frágeis, em idosos, em pacientes com doença respiratória subjacente grave, com polifarmácia e naqueles pacientes com distúrbios de abuso de substâncias.

morfina
Em estudos envolvendo voluntários sadios (N=12), quando uma cápsula de liberação controlada de 60 mg de morfina foi administrada 2 horas antes de uma cápsula de 600 mg de gabapentina, a AUC média da gabapentina aumentou em 44% comparada a gabapentina administrada sem morfina. Isto foi associado a um aumento no limiar de dor (cold-pressor test). O significado clínico destas alterações não foi definido. Os valores dos parâmetros farmacocinéticos não foram afetados pela administração da gabapentina 2 horas após a de morfina. Os efeitos colaterais observados, mediados por opioides associados à administração da gabapentina e da morfina não foram significativamente diferentes dos associados à morfina e ao placebo. A magnitude da interação em outras doses não é conhecida (vide –"Advertências e Precauções – Gerais").
Não foram observadas interações entre a gabapentina e o fenobarbital, a fenitoína, o ácido valproico ou a carbamazepina. Os perfis farmacocinéticos da gabapentina no estado de equilíbrio são similares para indivíduos sadios e para pacientes epilépticos recebendo estes medicamentos anticonvulsivantes.
A coadministração de gabapentina com contraceptivos orais contendo noretindrona e/ou etinilestradiol não influencia a farmacocinética no estado de equilíbrio de qualquer dos componentes.
A coadministração de gabapentina com antiácidos contendo alumínio e magnésio reduz a biodisponibilidade da gabapentina em cerca de 20%. Recomenda-se que a gabapentina seja administrada 2 horas após a administração de antiácidos.
A excreção renal da gabapentina não é alterada pela probenecida.
Uma leve redução na excreção renal de gabapentina, que é observada quando este fármaco é coadministrado com cimetidina, parece não ter importância clínica.
Exames laboratoriais
Foram relatados resultados falso-positivos no teste Ames N-Multistix SG® quando a gabapentina foi associada a outros fármacos anticonvulsivantes. Para se determinar a proteinúria, recomenda-se o procedimento mais específico de precipitação do ácido sulfossalicílico.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO
Conservar em temperatura ambiente (temperatura entre 15 e 30°C). Proteger da luz e umidade.
O prazo de validade do medicamento a partir da data de fabricação é de 24 meses.

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:
gabapentina 300 mg: cápsula dura, de cor branca e azul royal, contendo pó branco a levemente amarelado.
gabapentina 400 mg: cápsula dura, de cor escarlate e creme, contendo pó branco a levemente amarelado.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.
TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR
A gabapentina é administrada por via oral, podendo ser ingerido com ou sem alimentos.

Geral
Quando por julgamento clínico houver a necessidade de redução de dose, descontinuação ou substituição por um fármaco alternativo, isto deve ser feito gradualmente, nunca com menos de uma semana.
Epilepsia
- Adultos e pacientes pediátricos a partir de 12 anos de idade

Em estudos clínicos, a faixa de dose eficaz variou de 900 mg/dia a 3600 mg/dia. O tratamento pode ser iniciado com a administração de 300 mg, três vezes ao dia no 1º dia, ou ajustando-se a dose (Tabela 2). Então, a dose pode ser aumentada em três doses igualmente divididas até um máximo de 3600 mg/ dia. Doses de até 4800 mg/dia foram bem toleradas em estudos clínicos abertos de longo prazo. O intervalo máximo entre as doses no esquema de três vezes ao dia não deve ultrapassar 12 horas, para minimizar o risco de convulsões.

TABELA 2			
Esquema de dosagem - titulação inicial			
Dose	**Dia 1**	**Dia 2**	**Dia 3**
MANHÃ	----	300 mg	300 mg
TARDE	----	----	300 mg

NOITE	300 mg	300 mg	300 mg

Dor Neuropática

- Adultos

A dose inicial é de 900 mg/dia, administrada em três doses igualmente divididas e aumentada se necessário com base na resposta ao tratamento até uma dose máxima de 3600 mg/dia. O tratamento deve ser iniciado titulando-se a dose (Tabela 2).

Ajuste de dose na insuficiência renal em pacientes com dor neuropática ou epilepsia

O ajuste da dose é recomendado a pacientes com comprometimento de função renal (Tabela 3) e/ou em pacientes sob hemodiálise.

TABELA 3 **Doses de gabapentina baseadas na função renal de adultos**	
Clearance da creatinina (mL/min)	**Dose Diária Total [a] (mg/dia)**
≥ 80	900 – 3600
50 – 79	600 – 1800
30 – 49	300 – 900
15 – 29	150[b] – 600
< 15	150[b] – 300

[a] a dose diária total deve ser administrada conforme a posologia de três vezes ao dia. As doses usadas para tratar os pacientes com função renal normal (clearance da creatinina ≥ 80 mL/min) variam de 900 mg/dia a 3600 mg/dia. As doses devem ser reduzidas em pacientes com insuficiência renal (clearance da creatinina < 79 mL/min).

[b] deve ser administrado 300 mg, em dias alternados.

Ajuste de dose em pacientes idosos

As mesmas doses recomendadas para adultos, tanto para epilepsia como para dor neuropática, podem ser administradas em pacientes idosos. Para pacientes com função renal comprometida, a dose deve ser ajustada conforme a Tabela 3.

Ajuste de dose para pacientes em hemodiálise

Para os pacientes submetidos à hemodiálise que nunca receberam gabapentina, é recomendada uma dose de ataque de 300 mg a 400 mg e, posteriormente doses de 200 mg a 300 mg de gabapentina após cada 4 horas de hemodiálise.

Dose omitida

Caso o paciente esqueça de administrar gabapentina no horário estabelecido, deve fazê-lo assim que lembrar. Entretanto, se já estiver perto do horário de administrar a próxima dose, deve desconsiderar a dose esquecida e utilizar a próxima. Neste caso, o paciente não deve utilizar a dose duplicada para compensar doses esquecidas.

O esquecimento da dose pode comprometer a eficácia do tratamento.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Epilepsia

A segurança de gabapentina foi avaliada em mais de 2000 indivíduos e em pacientes participantes de estudos de terapêutica de associação. O fármaco foi bem tolerado. Deste total, 543 pacientes participaram de estudos clínicos controlados. Como gabapentina foi frequentemente administrada em associação a outros fármacos anticonvulsivantes, não foi possível determinar qual(is) fármaco(s), se algum(ns) foi(ram) responsável(is) pelos eventos adversos.

A gabapentina também foi avaliada como monoterapia em mais de 600 pacientes. Os eventos adversos observados foram geralmente de intensidade leve a moderada.

Incidência em estudos clínicos controlados com terapêutica combinada

A Tabela 4 lista os sinais e sintomas que surgiram com o tratamento em pelo menos 1% dos pacientes com crises parciais que participaram de estudos placebo-controlados como terapêutica de associação. Nestes estudos, tanto a gabapentina quanto o placebo foram administrados a pacientes recebendo outros fármacos anticonvulsivantes.

Os eventos adversos mais frequentemente relatados foram considerados de intensidade leve a moderada.

TABELA 4
Resumo dos sinais e sintomas que surgiram com o tratamento em ≥ 1% dos pacientes tratados com gabapentina em estudos placebo-controlados na terapia de associação

COSTART Sistema / Eventos Adversos (EA)	**gabapentina [a] (N = 543) nº de pacientes (%)**		**placebo [a] (N = 378) nº de pacientes (%)**	
Geral				
Dor abdominal	10	1,8	9	2,4
Dor lombar	10	1,8	2	0,5
Fadiga	60	11,0	19	5,0
Febre	7	1,3	5	1,3
Cefaleia	44	8,1	34	9,0
Infecção viral	7	1,3	8	2,1
Cardiovascular				
Vasodilatação	6	1,1	1	0,3
Sistema Digestório				
Constipação	8	1,5	3	0,8
Anormalidades Dentárias	8	1,5	1	0,3
Diarreia	7	1,3	8	2,1
Dispepsia	12	2,2	2	0,5
Aumento do apetite	6	1,1	3	0,8
Boca ou garganta seca	9	1,7	2	0,5
Náusea e/ou vômito	33	6,1	27	7,1
Hematológico e linfático				
Leucopenia	6	1,1	2	0,5
Diminuição da contagem de glóbulos brancos	6	1,1	2	0,5
Metabólico e Nutricional				
Edema periférico	9	1,7	2	0,5
Ganho de peso	16	2,9	6	1,6
Sistema Musculoesquelético				
Fratura	6	1,1	3	0,8
Mialgia	11	2,0	7	1,9
Sistema Nervoso				
Amnésia	12	2,2	0	0,0
Ataxia	68	12,5	21	5,6
Confusão	9	1,7	7	1,9
Incoordenação	6	1,1	1	0,3
Depressão	10	1,8	4	1,1
Tontura	93	17,1	26	6,9
Disartria	13	2,4	2	0,5
Instabilidade emocional	6	1,1	5	1,3
Insônia	6	1,1	7	1,9
Nervosismo	13	2,4	7	1,9
Nistagmo	45	8,3	15	4,0
Sonolência	105	19,3	33	8,7
Pensamento anormal	9	1,7	5	1,3
Tremor	37	6,8	12	3,2
Abalos musculares	7	1,3	2	0,5
Sistema Respiratório				
Tosse	10	1,8	5	1,3
Faringite	15	2,8	6	1,6
Rinite	22	4,1	14	3,7
Pele e Anexos				
Escoriação	7	1,3	0	0,0
Acne	6	1,1	5	1,3
Prurido	7	1,3	2	0,5
Rash	8	1,5	6	1,6
Sentidos especiais				
Ambliopia	23	4,2	4	1,1
Diplopia	32	5,9	7	1,9

Sistema Urogenital				
Impotência	8	1,5	4	1,1

[a] inclui tratamento concomitante com fármacos anticonvulsivantes.

Outros eventos adversos observados durante todos os estudos clínicos

Terapêutica combinada

São resumidos a seguir os eventos que ocorreram em pelo menos 1% dos participantes do estudo com epilepsia, que receberam gabapentina em terapêutica combinada em qualquer estudo clínico e que não foram descritos no item anterior, como sinais e sintomas que frequentemente ocorreram durante os estudos placebo-controlados.

- Geral: astenia, mal-estar, edema facial.
- Sistema cardiovascular: hipertensão.
- Sistema digestório: flatulência, anorexia, gengivite.
- Sistemas hematológico e linfático: púrpura mais frequentemente descrita como contusões resultantes de trauma.
- Sistema musculoesquelético: artralgia.
- Sistema nervoso: vertigem; hipercinesia; aumento, diminuição ou ausência de reflexos; parestesia; ansiedade; hostilidade.
- Sistema respiratório: pneumonia.
- Sistema urogenital: infecção do trato urinário.
- Sentidos especiais: visão anormal, mais frequentemente descrita como um distúrbio visual.

Monoterapia

Não foram relatados eventos adversos inesperados ou novos durante os estudos clínicos em monoterapia. Tonturas, ataxia, sonolência, parestesia e nistagmo correlacionaram-se à dose ao se comparar 300 mg/dia a 3600 mg/dia.

Uso em Pacientes Idosos

Cinquenta e nove indivíduos com idade a partir de 65 anos receberam gabapentina em estudos clínicos pré-comercialização. Os efeitos adversos relatados entre estes pacientes não diferiram do tipo de efeitos adversos relatados por indivíduos mais jovens. Para pacientes com a função renal comprometida, deve ser feito o ajuste da dose (vide –"Posologia e Modo de Usar - Ajuste de Dose na Insuficiência Renal em Pacientes com Dor Neuropática ou Epilepsia e Ajuste de dose de Pacientes em Hemodiálise").

Interrupção do Tratamento Devido a Eventos Adversos

Terapêutica combinada

Aproximadamente 7% dos mais de 2000 voluntários sadios e pacientes com epilepsia, espasticidade ou enxaqueca, que receberam gabapentina em estudos clínicos, descontinuaram o tratamento devido a eventos adversos.

Em todos os estudos clínicos, os eventos que ocorreram mais frequentemente e que contribuíram para a descontinuação do tratamento com a gabapentina incluíram sonolência, ataxia, tontura, fadiga, náusea e/ou vômito. Quase todos os participantes tiveram queixas múltiplas e nenhuma delas pôde ser caracterizada como primária.

Monoterapia

Em estudos anteriores à comercialização, aproximadamente 8% dos 659 pacientes que receberam gabapentina como monoterapia ou passaram para a monoterapia, descontinuaram o tratamento devido a um evento adverso. Os eventos adversos mais comumente associados com a descontinuação foram tontura, nervosismo, ganho de peso, náusea e/ou vômito e sonolência.

Dor Neuropática

TABELA 5				
Resumo dos sinais e sintomas que surgiram com o tratamento em ≥ 1% dos pacientes tratados com gabapentina em estudos de dor neuropática placebo-controlados				
COSTART Sistema / Eventos Adversos	**gabapentina (N = 821) nº de pacientes (%)**		**placebo (N = 537) nº de pacientes (%)**	
Geral				
Dor abdominal	23	2,8	17	3,2
Lesão acidental	32	3,9	17	3,2
Astenia	41	5,0	25	4,7
Dor lombar	19	2,3	8	1,5

Sintomas de gripe	21	2,6	14	2,6
Cefaleia	45	5,5	33	6,1
Infecção	38	4,6	40	7,4
Dor	30	3,7	36	6,7
Sistema Digestório				
Constipação	19	2,3	9	1,7
Diarreia	46	5,6	24	4,5
Boca seca	27	3,3	5	0,9
Dispepsia	16	1,9	10	1,9
Flatulência	14	1,7	6	1,1
Náusea	45	5,5	29	5,4
Vômito	16	1,9	13	2,4
Metabólico e Nutricional				
Edema periférico	44	5,4	14	2,6
Ganho de peso	14	1,7	0	0,0
Sistema Nervoso				
Alteração da marcha	9	1,1	0	0,0
Amnésia	15	1,8	3	0,6
Ataxia	19	2,3	0	0,0
Confusão	15	1,8	5	0,9
Tontura	173	21,1	35	6,5
Hiperestesia	11	1,3	3	0,6
Sonolência	132	16,1	27	5,0
Pensamento anormal	12	1,5	0	0,0
Tremor	9	1,1	6	1,1
Vertigem	8	1,0	2	0,4
Sistema Respiratório				
Dispneia	9	1,1	3	0,6
Faringite	15	1,8	7	1,3
Pele e Anexos				
Rash	14	1,7	4	0,7
Sentidos especiais				
Ambliopia	15	1,8	2	0,4

Experiência pós-comercialização

Foram relatadas mortes súbitas inexplicadas em que a relação causal com o tratamento com gabapentina não foi estabelecida.

Os eventos adversos adicionais relatados pós-comercialização incluem aumento da creatinofosfoquinase sérica, rabdomiólise, insuficiência renal aguda, agitação, reação alérgica incluindo urticária, alopecia, anafilaxia, angioedema, hiperglicemia e hipoglicemia (mais frequente em pacientes diabéticos), hipertrofia da mama, dor no peito, rash com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS), elevação nos testes de função hepática (LFTs), eritema multiforme, queda, edema generalizado, ginecomastia, alucinações, hepatite, hipersensibilidade incluindo reações sistêmicas, hiponatremia, icterícia, perda de consciência, distúrbios de movimento tais como coreoatetose, discinesia e distonia, mioclonia, palpitação, pancreatite, disfunção sexual (incluindo alterações na libido, distúrbios de ejaculação e anorgasmia), síndrome de Stevens-Johnson, trombocitopenia, tinido e incontinência urinária.

Após a descontinuação do tratamento de curta e longa duração com gabapentina, foram observados sintomas de abstinência em alguns pacientes. Os sintomas notificados com mais frequência incluem ansiedade, insônia, náuseas, dores, sudorese, tremores, dor de cabeça, depressão, sensação anormal, tontura e mal-estar..

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

10. SUPERDOSE

Não foi observada toxicidade aguda com risco de vida nos casos de superdoses de gabapentina de até 49 g. Os sintomas da superdose incluíram tontura, visão dupla, fala empastada, sonolência, perda de consciência, letargia e diarreia leve. Todos os pacientes se recuperaram totalmente com terapêutica de suporte. A redução da absorção de gabapentina em doses maiores pode limitar a absorção do fármaco quando superdoses são ingeridas e, consequentemente, minimizar a toxicidade.

Embora a gabapentina possa ser removida por hemodiálise, baseado em experiência prévia, este procedimento geralmente não é necessário. Entretanto, em pacientes com insuficiência renal grave, a hemodiálise pode ser indicada.
Não foi identificada uma dose letal oral de gabapentina em camundongos e ratos que receberam doses de até 8000 mg/kg. Nos animais, os sinais de toxicidade aguda incluíram ataxia, dificuldade respiratória, ptose, hipoatividade ou excitação.
Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III - DIZERES LEGAIS
MS-1.0235.0758
Farm. Resp.: Dra. Telma Elaine Spina
CRF-SP nº 22.234

Registrado, fabricado e embalado por: **EMS S/A**
Rod. Jornalista Francisco Aguirre Proença, KM 08
Bairro Chácara Assay
Hortolândia/SP - CEP: 13186-901
CNPJ: 57.507.378/0003-65
INDÚSTRIA BRASILEIRA

Ou

Fabricado por: **NOVAMED FABRICAÇÃO DE PRODUTOS FARMACÊUTICOS LTDA**
Manaus/AM

Ou

Para a concentração de 300 mg
Embalado por: **ATHOSFARMA INDÚSTRIA E COMÉRCIO DE EMBALAGENS LTDA**
Indaiatuba/SP

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 12/07/2023.

bula-prof-110926-EMS-12/07/2023

Histórico de alteração para a bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**Nº. expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**Nº. expediente**	**Assunto**	**Data da aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
04/06/2013	0440188/13-3	(10459) – GENÉRICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Atualização de texto de bula conforme bula padrão publicada no bulário. Submissão eletrônica para disponibilização do texto de bula no Bulário eletrônico da ANVISA.	VP / VPS	300 mg com 10, 20, 30, 40, 60 e 500 (EMB HOSP) cápsulas duras. 400mg com 10, 20, 30, 40, 60 e 500 (EMB HOSP) cápsulas duras.
16/12/2013	1056478/13-1	(10452) – GENÉRICO – Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Adequação do texto de bula, conforme bula padrão adequada, e disponibilizada em 20/09/2013.	VP / VPS	300 mg com 10, 20, 30, 40, 60 e 500 (EMB HOSP) cápsulas duras. 400mg com 10, 20, 30, 40, 60 e 500 (EMB HOSP) cápsulas duras.
04/07/2014	0532242/14-1	(10452) – GENÉRICO – Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Adequação do texto de bula, conforme bula padrão disponibilizada em 28/03/2014 e 30/05/2014. - Itens: Para que este medicamento é indicado; O que devo saber antes de usar este medicamento; O que devo fazer quando eu me esquecer de usar este medicamento; Quais os males que este medicamento pode me causar; Dizeres legais.	VP / VPS	300 mg com 10, 20, 30, 40, 60 e 500 (EMB HOSP) cápsulas duras. 400mg com 10, 20, 30, 40, 60 e 500 (EMB HOSP) cápsulas duras.
02/10/2014	0818728/14-2	(10452) – GENÉRICO – Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Adequação do texto de bula, conforme bula padrão disponibilizada em 24/07/2014. - Itens: O que devo saber antes de usar este medicamento; Quais os males que este medicamento pode me causar;	VP/ VPS	300 mg com 10, 20, 30, 40, 60 e 500 (EMB HOSP) cápsulas duras. 400mg com 10, 20, 30, 40, 60 e 500 (EMB HOSP) cápsulas duras.

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**Nº. expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**Nº. expediente**	**Assunto**	**Data da aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
24/09/2015	0853316/15-4	(10452) – GENÉRICO – Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Adequação do texto de bula, conforme bula padrão disponibilizada em 02/07/2015. - Itens: Identificação do medicamento; 1. Indicações; 2. Resultados de eficácia; 3. Características farmacológicas; 5. Advertências e precauções; 8. Posologia e Modo de usar; 9. Reações adversas	VP / VPS	300mg com 10, 20, 30, 40, 60, 450 (EMB HOSP) e 500 (EMB HOSP) cápsulas duras. 400mg com 10, 20, 30, 40, 60, 450 (EMB HOSP) e 500 (EMB HOSP) cápsulas duras.
04/05/2016	1670396/16-1	(10452) – GENÉRICO – Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Adequação do texto de bula, conforme bula padrão disponibilizada em 04/02/2016 e 14/04/2016. Itens: VP: itens 2, 4, 6 e 8 VPS: itens 2, 3, 5, 6, 8 e 9	VP / VPS	300mg com 10, 20, 30, 40, 60, 450 (EMB HOSP) e 500 (EMB HOSP) cápsulas duras. 400mg com 10, 20, 30, 40, 60, 450 (EMB HOSP) e 500 (EMB HOSP) cápsulas duras.
30/06/2016	2007845/16-5	(10452) – GENÉRICO – Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	02/05/2016	1655980/16-1	(10249) – GENÉRICO – Inclusão de local de fabricação do medicamento de liberação convencional com prazo de análise	20/06/2016	Dizeres Legais	VP / VPS	300mg com 10, 20, 30, 40, 60, 450 (EMB HOSP) e 500 (EMB HOSP) cápsulas duras. 400mg com 10, 20, 30, 40, 60, 450 (EMB HOSP) e 500 (EMB HOSP) cápsulas duras.
31/10/2016	2440243/16-5	(10452) – GENÉRICO – Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Adequação do texto de bula, conforme bula padrão disponibilizada em 04/08/2016. Itens: VP: item 8 VPS: item 9	VP / VPS	300mg com 10, 20, 30, 40, 60, 450 (EMB HOSP) e 500 (EMB HOSP) cápsulas duras. 400mg com 10, 20, 30, 40, 60, 450 (EMB HOSP) e 500 (EMB HOSP) cápsulas duras.

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**Nº. expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**Nº. expediente**	**Assunto**	**Data da aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
11/07/2017	1422515/17-8	(10452) – GENÉRICO – Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Adequação do texto de bula, conforme bula padrão disponibilizada em 13/04/2017. Itens: VP: Item 4 VPS: Item 5	VP / VPS	300mg com 10, 20, 30, 40, 60, 300 (EMB HOSP) 450 (EMB HOSP) e 500 (EMB HOSP) cápsulas duras. 400mg com 10, 20, 30, 40, 60, 450 (EMB HOSP) e 500 (EMB HOSP) cápsulas duras.
22/06/2020	1982140/20-9	(10452) – GENÉRICO – Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? III - DIZERES LEGAIS	VP	300mg com 10, 20, 30, 40, 60, 300 (EMB HOSP) 450 (EMB HOSP) e 500 (EMB HOSP) cápsulas duras. 400mg com 10, 20, 30, 40, 60, 450 (EMB HOSP) e 500 (EMB HOSP) cápsulas duras.
							2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS III - DIZERES LEGAIS	VPS	
04/02/2021	0466713/21-1	(10452) – GENÉRICO – Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	-	-	-	-	III - DIZERES LEGAIS	VP	Cápsulas duras de 300 mg e 400 mg. Embalagens contendo 10, 20, 30, 40, 60, 300*, 450* e 500* unidades. *Embalagem hospitalar.
							9. REAÇÕES ADVERSAS III - DIZERES LEGAIS	VPS	

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**Nº. expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**Nº. expediente**	**Assunto**	**Data da aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
30/03/2022	1451521/22-7	(10452) – GENÉRICO – Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	-	-	-	-	I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? DIZERES LEGAIS I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES DIZERES LEGAIS	VP VPS	Cápsula dura de 300 mg e 400 mg. Embalagem contendo 10, 20, 30, 40, 60, 300*, 450* e 500* unidades. *Embalagem hospitalar
19/08/2022	4578505/22-7	(10452) – GENÉRICO – Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	-	-	-	-	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES	VP VPS	Cápsula dura de 300 mg e 400 mg. Embalagem contendo 10, 20, 30, 40, 60, 300*, 450* e 500* unidades. *Embalagem hospitalar
18/05/2023	0506208/23-1	(10452) – GENÉRICO – Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	-	-	-	-	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP VPS	Cápsula dura de 300 mg e 400 mg. Embalagem contendo 10, 20, 30, 40, 60, 300*, 450* e 500* unidades. *Embalagem hospitalar

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**Nº. expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**Nº. expediente**	**Assunto**	**Data da aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
-	-	(10452) – GENÉRICO – Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	-	-	-	-	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES	VP VPS	Cápsula dura de 300 mg e 400 mg. Embalagem contendo 10, 20, 30, 40, 60, 300*, 450* ou 500* unidades. *Embalagem hospitalar.