gabapentina

Nova Química Farmacêutica S/A

Comprimidos revestidos

600 mg

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

APRESENTAÇÕES:
Comprimidos revestidos de 600 mg em embalagem contendo 6, 9, 18, 27, 30, 54 e 100 (EMB HOSP) comprimidos revestidos.

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 gabapentina 600 mg contém o equivalente a 600 mg de gabapentina.
Excipientes: amido pré-gelatinizado, hipromelose, copovidona, estearato de magnésio, hipromelose + macrogol, dióxido de titânio e 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 menores de 12 anos de idade não foram estabelecidas (vide item 8 – 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

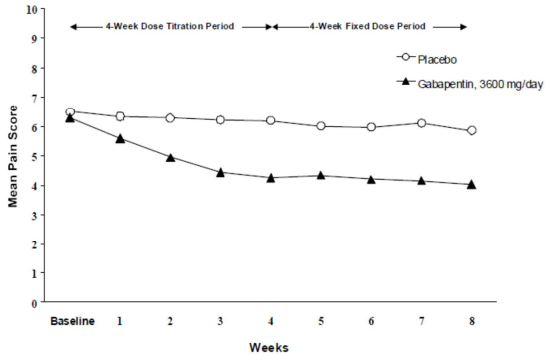
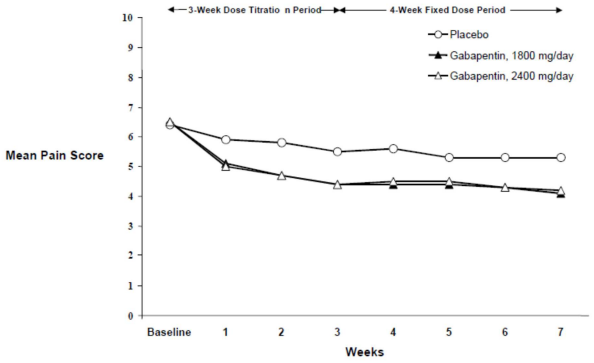
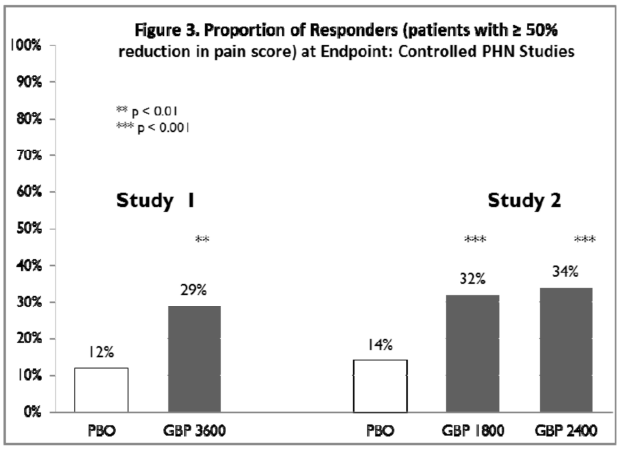


Figura 2. Média semanal da pontuação de dor (casos observados na população (ITT)): Estudo 2



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 de12 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 600mg/dia (-0,105) e 1.800mg/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 (ver Figura 4).

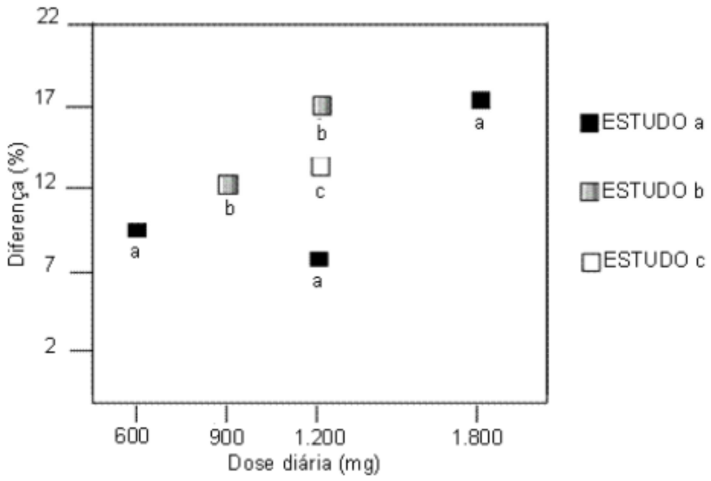


Figura 4. Taxa de pacientes responsivos recebendo gabapentina, expressa como uma diferença em relação à dose de placebo por estudo: estudos de terapia adjuvante em pacientes ≥ 12 anos apresentando crises parciais.

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 a gabapentina. Não houve número suficiente de pacientes de outras etnias além da caucasiana que possibilitasse uma comparação de eficácia entre os grupos étnicos.

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

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-e 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 litros. Em pacientes com epilepsia, as concentrações de gabapentina no liquido 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 oxidases 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 item 8 – 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 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 item 8 – 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.
Pacientes que necessitem de tratamento concomitante com opioides podem apresentar aumentos das concentrações de gabapentina. Os pacientes devem ser observados cuidadosamente sobre sinais de depressão do sistema nervoso central (SNC), como sonolência, sedação e depressão respiratória e as doses de gabapentina ou de opioides devem ser reduzidas apropriadamente (vide item 6- Interações Medicamentosas).
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 observe-os quanto a possíveis sinais de abuso de gabapentina.

Fertilidade
Não há efeito sobre a fertilidade em estudos com animais (vide item 3. Características farmacológicas – Dados de segurança pré-clínicos).

Uso durante a gravidez e lactação
Uso durante a gravidez
A gabapentina atravessa a placenta humana.
Foram notificadas malformações congênitas e reações adversas na gravidez com o uso de gabapentina, entretanto, não há estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas e e nenhuma conclusão definitiva pode ser considerada se a gabapentina está casualmente associada a um risco aumentado de malformações congênitas ou outras reações adversas de desenvolvimento quando usado durante a gravidez. O risco de defeitos no nascimento é aumentado pelo fator de 2-3 nos descendentes de mães tratadas com um medicamento antiepilético. Estudos em animais demonstraram toxicidade reprodutiva (vide item 3. Características Farmacológicas – Dados de segurança pré-clínicos - teratogêneses). O risco potencial para o ser humano é desconhecido. A gabapentina só deve ser utilizada durante a gravidez se o benefício potencial para a mãe superar 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.

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 e/ou sedação associados ao uso de gabapentina e de opioides. Em alguns desses relatos, os autores consideraram essa como sendo uma preocupação particular com a combinação de gabapentina e opioides, especialmente em pacientes idosos.

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 item 5 Advertências e Precauções– Geral).

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 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

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

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

Características físicas e organolépticas: gabapentina apresenta-se na forma de comprimidos revestidos brancos, oblongos, biconvexos e monossectados.

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 300mg.

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 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 (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 600mg)	300 mg (½ comprimido de 600mg)
TARDE	----	----	300 mg (½ comprimido de 600mg)
NOITE	300 mg (½ comprimido de 600mg)	300 mg (½ comprimido de 600mg)	300 mg (½ comprimido de 600mg)

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
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.
- Sistema 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 com 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 item 8 – 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% 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.

Também foram relatados eventos adversos após a descontinuação abrupta de gabapentina. Os eventos mais frequentemente relatados foram ansiedade, insônia, náusea, dor e sudorese.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

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

Reg. MS: nº 1.2675.0181
Farm. Resp.: Dra. Ana Paula Cross Neumann
CRF-SP n° 33.512

Registrado por: Nova Química Farmacêutica S/A.
Av. Ceci, 820 – Tamboré
Barueri / SP - CEP: 06.460-120
CNPJ: 72.593.791/0001-11
Indústria Brasileira

Fabricado e embalado por: EMS S/A
Hortolândia – SP

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA.
SAC: 0800-0262274

www.novaquimicafarma.com.br

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**
04/07/2014	0532463/14-7	(10459) – GENÉRICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	1ª submissão	VP / VPS	600mg com 6, 9, 18, 27, 30, 54 e 100 (EMB HOSP) comprimidos revestidos.
02/10/2015	0818976/14-5	(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 24/07/2014. - Itens: O que devo saber antes 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.
24/09/2015	0853987/15-1	(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 02/07/2015. - Itens: Identificação do medicamento; Para que este medicamento é indicado; O que devo saber antes de usar este medicamento; Como devo usar este medicamento; Quais os males que este medicamento pode me causar; O que fazer se alguém usar uma quantidade maior do que a indicada deste medicamento.	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**
10/05/2016	1721697/16-4	(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 04/02/2016 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	2440449/16-7	(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..
-	-	(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.