

Gabaneurin®

Gabapentina

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO

Cápsula gelatinosa dura de 300 mg: caixa contendo 30 cápsulas

Cápsula gelatinosa dura de 400 mg: caixa contendo 30 cápsulas

Uso Oral

Uso Adulto

COMPOSIÇÃO

Cada cápsula gelatinosa dura de 300 mg contém:

gabapentina300 mg

excipiente* q.s.p1 cápsula

* povidona, talco.

Cada cápsula gelatinosa dura de 400 mg contém:

gabapentina400 mg

excipiente* q.s.p1 cápsula

* povidona, talco.

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

AÇÃO DO MEDICAMENTO

O mecanismo exato da gabapentina no alívio da dor neuropática (dor secundária à lesão ou mau-funcionamento de alguma parte do sistema nervoso) não é completamente conhecido. Estudos sugerem que a gabapentina atua na modulação do sistema nervoso com lesão ou disfunção, reduzindo a atividade nervosa responsável pela manutenção da dor neuropática. O mecanismo exato de ação da gabapentina no controle de crises epiléticas também não é completamente conhecido. Estudos sugerem que a gabapentina previne o surgimento de crises de modo semelhante ao de outros medicamentos existentes.

INDICAÇÕES DO MEDICAMENTO

Gabaneurin® é indicado para o tratamento de crises epiléticas parciais, que podem evoluir ou não para crises generalizadas, como monoterapia (uso apenas de Gabaneurin®) ou em associação com outros medicamentos utilizados no tratamento das crises epiléticas, em adultos e em crianças maiores de 12 anos. Gabaneurin® é indicado para o tratamento da dor neuropática em adultos de 18 anos ou mais.

RISCOS DO MEDICAMENTO

Contra-indicações

Não use Gabaneurin® se tiver hipersensibilidade à gabapentina ou a outros componentes da fórmula.

Advertências

Gerais

Gabaneurin® só deve ser usado por via oral.

Não pare de tomar Gabaneurin® abruptamente (de um dia para o outro), isso pode levar a crises epiléticas, precipitando o estado de mal epilético. Quando seu médico achar necessário reduzir a dose, descontinuar ou substituir Gabaneurin® por outro anticonvulsivante, isto será feito aos poucos durante, no mínimo, 1 semana. A gabapentina geralmente não é considerada eficaz no tratamento de crises de ausência.

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

Uso em Pacientes Pediátricos

Epilepsia

A segurança e a eficácia da monoterapia em crianças menores de 12 anos não foram estabelecidas (vide “Posologia”).

Dor Neuropática

A segurança e a eficácia em pacientes menores de 18 anos não foram estabelecidas.

Uso Durante a Gravidez e Lactação

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

A gabapentina é excretada no leite materno. Não use Gabaneurin® durante a amamentação sem orientação médica. Avise ao seu médico ou cirurgião-dentista se você estiver amamentando ou vai iniciar amamentação durante o uso deste medicamento.

Efeitos na Habilidade de Dirigir e Operar Máquinas

Durante o tratamento, o paciente não deve dirigir veículos ou operar máquinas, pois sua habilidade e atenção podem estar prejudicadas.

Você só poderá dirigir ou operar máquinas perigosas se, após avaliação médica, se perceber que as suas habilidades para realizar essas atividades não estejam afetadas pelo medicamento.

Precauções

Vide “Advertências”.

Interações Medicamentosas

Não foram observadas interações entre a gabapentina e outros anticonvulsivantes como o fenobarbital, a fenitoína, o ácido valpróico ou a carbamazepina. Também não houve interação com contraceptivos (anticoncepcionais) orais contendo noretindrona e/ou etinilestradiol.

Não utilize Gabaneurin® junto com antiácidos que tenham alumínio e magnésio. Se você fizer uso de antiácidos, tome Gabaneurin® somente 2 horas depois. A excreção renal da gabapentina não é alterada pela probenecida. A leve redução na excreção renal de gabapentina observada quando este fármaco é co-administrado com cimetidina (medicamento que age no trato gastrointestinal) parece não ter importância clínica. A gabapentina pode interagir com morfina (analgésico). Informe ao seu médico se estiver usando este medicamento.

Exames Laboratoriais

Se você toma Gabaneurin® juntamente com outros anticonvulsivantes e for realizar testes ou exames como o de Ames N-Multistix SG® ou proteinúria, avise ao seu médico sobre os medicamentos que você toma.

Não foram realizados estudos controlados em pacientes portadores de epilepsia menores de 12 anos e em portadores de dor neuropática menores de 18 anos.

Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista o aparecimento de reações indesejáveis.

Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.

Não use medicamento sem o conhecimento de seu médico. Pode ser perigoso para sua saúde.

MODO DE USO

Gabaneurin® 300 mg e 400 mg apresentam-se na forma de cápsulas gelatinosas duras com odor e sabor característicos. Gabaneurin® deve ser administrado por via oral, podendo ser ingerido com ou sem alimentos. Quando por julgamento clínico houver a necessidade de redução de dose, descontinuação ou substituição por um medicamento alternativo, isto deve ser feito gradualmente, durante no mínimo 1 semana.

Posologia

Epilepsia

Adultos e Pacientes Pediátricos Acima de 12 anos de Idade

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

TABELA 1 - Esquema de Dosagem Sugerido – Titulação Inicial

Dose	Dia 1	Dia 2	Dia 3
MANHÃ	-----	300mg	300mg
TARDE	-----	-----	300mg
NOITE	300mg	300mg	300mg

Pacientes Pediátricos

A segurança e a eficácia da monoterapia em crianças menores de 12 anos não foram estabelecidas.

Dor Neuropática

Adultos

A dose inicial é de 900 mg/dia administrada em 3 doses igualmente divididas e, se seu médico achar necessário, ele aumentará essa dose com base na resposta ao tratamento, até uma dose máxima de 3600 mg/dia. O tratamento também pode ser iniciado ajustando-se a dose conforme descrito na Tabela 1, conforme a necessidade do paciente a critério médico.

Pacientes Pediátricos

A segurança e a eficácia em pacientes menores de 18 anos não foram estabelecidas.

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 e/ou em hemodiálise, conforme descrito na Tabela 2.

TABELA 2 - Doses de gabapentina baseadas na função renal de adultos

Função Renal

Dose Diária Total a (mg/dia)

Clearance da creatinina (mL/min)

≥ 80	900 – 3600
50 – 79	600 – 1800
30 – 49	300 – 900
15 – 29	150b – 600
< 15	150b – 300

aA dose diária total deve ser administrada conforme a posologia de 3 vezes ao dia. As doses usadas para tratar os pacientes com função renal normal (clearance da creatinina > 80 mL/min; o valor do clearance indica como está a função renal do paciente) varia de 900 a 3600 mg/dia. As doses devem ser reduzidas em pacientes com insuficiência renal cujo clearance da creatinina for < 79 mL/min.

bdeve 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 2.

Ajuste de Dose em Pacientes sob Hemodiálise

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

Instruções no esquecimento da dose

Caso você esqueça de tomar Gabaneurin® no horário estabelecido pelo seu médico, tome-o assim que lembrar. Entretanto, se já estiver perto do horário de tomar a próxima dose, pule a dose esquecida e tome a próxima, continuando normalmente o esquema de doses recomendado pelo seu médico. Neste caso, não tome o medicamento duas vezes para compensar doses esquecidas. O esquecimento da dose pode comprometer a eficácia do tratamento.

Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

Não interrompa o tratamento sem o conhecimento de seu médico.

Não use o medicamento com o prazo de validade vencido. Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Este medicamento não pode ser partido ou mastigado.

REAÇÕES ADVERSAS

Epilepsia

A segurança da gabapentina foi avaliada em mais de 2000 indivíduos e em pacientes que recebiam outros medicamentos além de gabapentina. O medicamento foi bem tolerado. Como a gabapentina foi frequentemente administrada em associação a outros medicamentos anticonvulsivantes, não foi possível determinar qual(is) medicamento(s) foi(ram) responsável(is) pelos eventos adversos.

A gabapentina também foi avaliada como monoterapia (ou seja, os pacientes tomavam apenas gabapentina) em mais de 600 pacientes. Os eventos adversos observados foram geralmente de intensidade leve a moderada.

Incidência dos Sinais e Sintomas que Surgiram na Avaliação do Medicamento, nos Estudos de Associação com Outros Medicamentos
 A Tabela 3 lista os sinais e sintomas que surgiram com o tratamento em pelo menos 1% dos pacientes com crises epilépticas parciais, que participaram dos estudos clínicos de avaliação da gabapentina, associada a outros medicamentos anticonvulsivantes (ou seja, o tratamento consistia de gabapentina e outros medicamentos anticonvulsivantes simultaneamente). Nestes estudos, tanto a gabapentina quanto o placebo (medicamento que não contém o princípio ativo usado nos estudos que são realizados com os medicamentos) foram administrados a pacientes recebendo outros anticonvulsivantes. Os eventos adversos mais frequentemente relatados foram considerados de intensidade leve a moderada.

TABELA 3

Resumo dos Sinais e Sintomas que Surgiram com o Tratamento em $\geq 1\%$ dos Pacientes Tratados com gabapentina associada a outros medicamentos nos estudos clínicos de avaliação e que foram comparados com os pacientes que receberam somente placebo

COSTART Sistema/ Eventos Adversos a (EA)	gabapentina a (N = 543)		Placebo a (N = 378)	
	nº de pacientes	%	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
Cefaléia	44	8,1	34	9,0
Infecção Viral	7	1,3	8	2,1
Cardiovascular				
Vasodilatação	6	1,1	1-	0,3
Digestivo				
Constipação (prisão de ventre)	8	1,5	3	0,8
Anormalidades dentárias	8	1,5	1	0,3
Diarréia	7	1,3	8	2,1
Dispepsia (má digestão)	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 (Diminuição da contagem de glóbulos brancos)				
Metabólico e Nutricional				
Edema (inchaço) periférico	9	1,7	2	0,5
Ganho de peso	16	2,9	6	1,6
Músculo-esquelético				
Fratura	6	1,1	3	0,8
Mialgia (dor muscular)	11	2,0	7	1,9
Nervoso				
Amnésia	12	2,2	0	0,0
Ataxia (incoordenação dos movimentos)	68	12,5	21	5,6
Confusão	9	1,7	7	1,9
Coordenação anormal	6	1,1	1	0,3
Depressão	10	1,8	7	1,8
Tontura	93	17,1	26	6,9
Disartria(dificuldade de articular as palavras)	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 (oscilação rítmica do globo ocular)	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
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 (erupções na pele)	8	1,5	6	1,6
Sentidos Especiais				
Ambliopia (diminuição da visão)	23	4,2	4	1,1
Diplopia (visão dupla)	32	5,9	7	1,9
Urogenital				

Impotência	8	1,5	4	1,1
------------	---	-----	---	-----

aassociado com outros medicamentos anticonvulsivantes.

Outras Manifestações Clínicas Observadas Durante Todos os Estudos Clínicos de Avaliação

Terapêutica de Associação

Estão resumidos a seguir os eventos que ocorreram em pelo menos 1% dos pacientes com epilepsia que participaram do estudo, que receberam gabapentina em terapêutica de associação (ou seja, que tomaram gabapentina junto com outros medicamentos) em qualquer estudo clínico e que não foram descritos no item anterior, como sinais e sintomas que frequentemente ocorreram durante tais estudos clínicos com grupo de pacientes de comparação tratados somente com placebo.

- Geral: astenia (fraqueza), mal-estar, edema (inchaço) facial.
- Sistema cardiovascular: hipertensão.
- Sistema digestivo: flatulência (gases no estômago ou intestinos), anorexia (falta de apetite), gengivite.
- Sistema sanguíneo e linfático: púrpura mais frequentemente descrita como contusões resultantes de trauma.
- Sistema músculo-esquelético: artralgia (dor nas articulações).
- Sistema nervoso: vertigem; hipercinesia (movimentação excessiva), aumento, diminuição ou abolição de reflexos; parestesia (sensação anormal de formigamento, ardor e coceira percebidos na pele e sem motivo aparente); ansiedade; hostilidade.
- Sistema respiratório: pneumonia.
- Sistema urogenital: infecção do trato urinário.
- Sentidos especiais: visão anormal, mais frequentemente descrita como um distúrbio da visão.

Monoterapia (uso apenas de gabapentina)

Não foram relatados eventos adversos inesperados ou novos durante os estudos clínicos em monoterapia. Foram observados tonturas, ataxia (dificuldade para coordenar os movimentos voluntários), sonolência, parestesia (sensação anormal como ardor, formigamento e coceira, percebida na pele e sem motivo aparente) e nistagmo.

Uso em Pacientes Idosos

Os efeitos adversos nos pacientes idosos (de mais de 65 anos) que participaram dos estudos clínicos, não foram diferentes dos relatados em indivíduos mais jovens. Para pacientes com função renal comprometida, a dose deve ser ajustada (vide "Posologia").

Interrupção do Tratamento Devido a Eventos Adversos

Terapêutica de Associação

Aproximadamente 7% dos mais de 2000 voluntários sadios e pacientes com epilepsia, espasticidade (aumento do tônus muscular) 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 (dificuldade para coordenar os movimentos voluntários), tontura, fadiga, náusea e/ou vômito. Quase todos os participantes tiveram mais de uma queixa e não se conseguiu caracterizar qual a desencadeadora dos outros sinais e sintomas apresentados pelo paciente.

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 4

Resumo dos sinais e sintomas que surgiram em $\geq 1\%$ dos pacientes tratados com gabapentina em estudos de dor neuropática placebo-controlados

COSTART Sistema/ Eventos Adversos	gabapentinaa (N = 821)		Placeboa (N = 537)		%
	nº de pacientes	%	nº de pacientes	%	
Geral					
Dor abdominal	23	2,8	17	3,2	
Lesão acidental	32	3,9	17	3,2	
Astenia (fraqueza)	41	5,0	25	4,7	
Dor lombar	19	2,3	8	1,5	
Sintomas de gripe	21	2,6	14	2,6	
Cefaléia (dor de cabeça)	45	5,5	33	6,1	
Infecção	38	4,6	40	7,4	
Dor	30	3,7	36	6,7	
Digestivo					
Constipação (prisão de ventre)	19	2,3	9	1,7	
Diarréia	46	5,6	24	4,5	
Boca seca	27	3,3	5	0,9	
Dispepsia (má digestão)	16	1,9	10	1,9	
Flatulência (gases no estômago ou intestinos)		14		1,7	6
Náusea	45	5,5	29	5,4	
Vômito	16	1,9	13	2,4	
Metabólico e Nutricional					
Edema (inchaço) periférico	44	5,4	14	2,6	
Ganho de peso	14	1,7	0	0,0	
Nervoso					
Alteração da marcha	9	1,1	0	0,0	
Amnésia	15	1,8	3	0,6	

Ataxia (incoordenação dos movimentos)	19	2,3	0	0,0
Confusão	15	1,8	5	0,9
Tontura	173	21,1	35	6,5
Hipoestesia (sensibilidade diminuída a um estímulo)			11	1,3
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
Respiratório				
Dispneia	9	1,1	3	0,6
Faringite	15	1,8	7	1,3
Pele e Anexos				
Rash (erupções na pele)	14	1,7	4	0,7
Sentidos Especiais				
Ambliopia (diminuição da visão)	15	1,8	2	0,4

Foram relatadas mortes súbitas inexplicadas, e a relação da causa de morte com o tratamento com gabapentina não foi estabelecida. Os eventos adversos adicionais relatados pós-comercialização incluem insuficiência renal aguda, reação alérgica incluindo urticária, alopecia (perda de cabelo), angioedema, oscilações nos níveis de glicemia em pacientes diabéticos, hipertrofia da mama, dor no peito, elevação nos testes de função hepática, eritema multiforme (erupções vesiculares da pele), edema generalizado, ginecomastia, alucinações, hepatite (inflamação do fígado), icterícia (deposição de pigmentos biliares na pele dando uma cor amarela intensa), distúrbios de movimento, tais como: coreoatetose, discinesia e distonia, mioclonia (movimentos involuntários muito bruscos dos braços ou das pernas), palpitação, pancreatite (inflamação do pâncreas), síndrome de Stevens-Johnson (forma grave de reação alérgica caracterizada por bolhas em mucosas e grandes áreas do corpo), trombocitopenia (diminuição do número de plaquetas do sangue, as plaquetas participam do processo de coagulação do sangue), tinido (zumbido no ouvido) e incontinência urinária (dificuldade de controlar a urina). Também foram relatados eventos adversos após a descontinuação abrupta de gabapentina. Os eventos mais frequentemente relatados foram ansiedade, insônia, náusea, dor e sudorese.

CONDUTA EM CASO DE SUPERDOSE

Não foi observada toxicidade aguda com risco de morte com superdoses de gabapentina de até 49 gramas. Os sintomas da superdose incluíram tontura, visão dupla, fala empastada, sonolência, 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, conseqüentemente, 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. Nos animais que receberam doses de até 8000 mg/kg, os sinais de toxicidade aguda incluíram ataxia (incoordenação dos movimentos), dificuldade respiratória, ptose (prolapso de um órgão), hipoatividade ou excitação. Caso ocorra superdose do medicamento, procure auxílio médico imediatamente.

CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO E USO

Manter à temperatura ambiente (15°C a 30°C), protegido da luz e manter em lugar seco. O número de lote e as datas de fabricação e validade estão impressos no cartucho do medicamento. Não use o medicamento com prazo de validade vencido. Antes de usar observe o aspecto do medicamento.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

A gabapentina está estruturalmente relacionada ao neurotransmissor GABA (ácido gama-aminobutírico), mas o mecanismo de ação difere de vários outros fármacos que interagem com as sinapses GABA, incluindo o valproato, os barbitúricos, os benzodiazepínicos, os inibidores da GABA transaminase, os inibidores de recaptção do GABA, os agonistas do GABA e os pró-fármacos do GABA. Estudos in vitro com gabapentina marcada com radioisótopos caracterizaram um novo sítio de ligação peptídica nos tecidos cerebrais do rato, incluindo neocórtex e hipocampo, que pode estar relacionado à atividade anticonvulsivante da gabapentina e dos seus derivados estruturais. Entretanto, a identificação e a função deste sítio de ligação da gabapentina ainda devem ser elucidadas. A gabapentina, em concentrações clínicas relevantes, não se liga a receptores cerebrais de outros neurotransmissores ou de outros fármacos comuns, incluindo receptores de GABAA, GABAB, benzodiazepínicos, glutamato, glicina ou N-metil-D-aspartato. A gabapentina não interage com os canais de sódio in vitro e, portanto, difere da fenitoína e da carbamazepina. A gabapentina reduz parcialmente as respostas ao agonista do glutamato (o N-metil-D-aspartato – NMDA) em alguns sistemas de testes in vitro, mas somente em concentrações maiores que 100 µM, que não são alcançadas in vivo. A gabapentina reduz levemente a liberação de neurotransmissores monoaminérgicos in vitro. A administração da gabapentina em ratos aumenta o turnover do GABA em várias regiões do cérebro, de modo semelhante ao valproato de sódio, embora em diferentes regiões cerebrais. A relevância destas várias ações da gabapentina nos efeitos anticonvulsivantes ainda não foi estabelecida. Em animais, a gabapentina penetra rapidamente no cérebro e previne crises epilépticas por eletro-choque máximo, por convulsivantes químicos incluindo inibidores da síntese do GABA e em modelos genéticos de convulsões.

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 da gabapentina plasmática 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 1.

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 líquor são correspondentes a aproximadamente 20% da concentração plasmática no estado de equilíbrio. A gabapentina é eliminada exclusivamente por excreção renal. Não há evidência da ocorrência de metabolismo em seres humanos. A gabapentina não induz as enzimas oxidases hepáticas de função mista, responsáveis pelo metabolismo dos fármacos. Em pacientes idosos e em pacientes com 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 em hemodiálise (vide “Posologia”, Tabela 4).

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 dois 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, são 10 vezes maiores que as concentrações plasmáticas em humanos que receberam a dose de 3600 mg/dia. Os tumores de células acinares pancreáticas em ratos machos foram de baixo grau de malignidade, não afetaram a sobrevivência, não ocorreram metástases ou invasão de tecidos vizinhos e foram semelhantes aos observados nos animais 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 bacterianas. 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/m²).

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 (quatro, cinco ou oito vezes, respectivamente, a dose diária humana na base de mg/m²). 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 500, 1000, ou 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/m². 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/m²). 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/m². Em um estudo de teratogênese em coelhos, observou-se um aumento na incidência de perda fetal pós-implantação, em doses de 60, 300 e 1500 mg/kg/dia durante a organogênese. Estas doses são aproximadamente 1/4 a 8 vezes a dose diária humana de 3600 mg na base de mg/m².

RESULTADOS DE EFICÁCIA

Neuralgia Pós-herpética

A gabapentina foi avaliada para o controle da neuralgia pós-herpética (NPH) em 2 estudos multicêntricos, randomizados, duplo-cegos, controlados por placebo, com N=563 pacientes na população de intenção-de-tratamento (IT) (Tabela 2). Os pacientes eram admitidos no estudo se continuassem sentindo dor por mais de 3 meses após a cura da erupção cutânea por herpes zoster.

TABELA 2

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 (3x/ dia)

Cada estudo incluiu uma fase inicial de 1 semana, durante a qual os pacientes foram selecionados quanto à elegibilidade e 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 o máximo de 900 mg/dia de gabapentina durante 3 dias. As doses foram então tituladas em incrementos de 600 a 1.200 mg/dia, a intervalos de 3 a 7 dias até a dose-alvo, por 3 a 4 semanas. No Estudo 1, os pacientes continuariam recebendo as doses mais baixas se não conseguissem atingir a dose-alvo. Durante a fase inicial e o tratamento, os pacientes registraram a dor em um diário por meio de uma escala numérica de gradação da dor de 10 pontos, variando de 0 (sem dor) a 10 (pior dor possível). Foi exigido para randomização uma pontuação

média de dor durante a fase inicial de no mínimo 4 (o valor médio de dor na fase inicial para os Estudos 1 e 2 combinados foi de 6,4). 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 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 segmentos ativos de tratamento. O modelo farmacocinético/ farmacodinâmico forneceu evidências confirmatórias da eficácia em todas as doses. 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.

Epilepsia

A eficácia da gabapentina como terapia adjuvante (adicionado a outros antiepilépticos) foi estabelecida em estudos multicêntricos, controlados por placebo, duplo-cegos, de grupos paralelos conduzidos em pacientes adultos e pediátricos (> 3 anos de idade) com crises parciais refratárias. Evidências da eficácia foram obtidas em três estudos conduzidos em 705 pacientes (> 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 antiepilépticos 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, 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 distribuiu-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 3 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 de 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 de 1.200 mg/dia (-0,184) em comparação ao placebo. Também foram realizadas análises em cada estudo para examinar o efeito de gabapentina sobre a prevenção das crises tônico-clônicas secundárias generalizadas. Os pacientes que experimentaram 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 o gabapentina em comparação ao placebo e tendências favoráveis para quase todas as comparações. A análise da taxa 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 tônicoclônicas secundárias 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 1).

Figura 1. Taxa de pacientes responsivos recebendo gabapentina, expressa como uma diferença em relação ao placebo por dose e estudo: estudos de terapia adjuvante em pacientes ≥ 12 anos apresentando crises parciais.

Na figura 1, 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 sexo dos pacientes. Não houve padrão consistente indicativo de que a idade apresentasse qualquer efeito sobre a resposta ao gabapentina. Não houve número suficiente de pacientes de outras raças além da Caucasiana que possibilitasse uma comparação de eficácia entre os grupos étnicos.

INDICAÇÕES

Epilepsia

Gabaneurin® é indicado como monoterapia no tratamento de crises parciais com ou sem generalização secundária, em adultos e em crianças acima de 12 anos de idade. A segurança e eficácia da monoterapia em crianças menores de 12 anos de idade não foi estabelecida (vide “Posologia – Pacientes Adultos e Pediátricos Acima de 12 Anos de Idade”). Gabaneurin® também é indicado como terapêutica adjuvante no tratamento de crises parciais com ou sem generalização secundária em adultos e em crianças acima de 12 anos de idade.

Dor Neuropática

Gabaneurin® é indicado para o tratamento da dor neuropática em adultos de 18 anos ou mais.

A segurança e eficácia em pacientes abaixo de 18 anos não foi estabelecida.

CONTRA-INDICAÇÕES

Gabaneurin® é contra-indicado a pacientes com hipersensibilidade à gabapentina ou a outros componentes da fórmula.

MODO DE USAR E CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO DEPOIS DE ABERTO

Gabaneurin® é administrado por via oral, com quantidade suficiente de líquido para deglutição, podendo ser ingerido com ou sem alimentos. Manter à temperatura ambiente (15°C a 30°C), protegido da luz e manter em lugar seco. O número de lote e as datas de fabricação e validade estão impressos no cartucho do medicamento.

POSOLOGIA

Cada cápsula de Gabaneurin® 300 mg ou 400 mg contém o equivalente a 300 mg ou 400 mg de gabapentina, respectivamente.

Geral

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 Acima de 12 anos de idade

Em estudos clínicos, a faixa de dose eficaz variou de 900 a 3600 mg/dia. O tratamento pode ser iniciado com a administração de 300 mg, 3 vezes ao dia no 1º dia, ou ajustando-se a dose conforme descrito na Tabela 3. Então, a dose pode ser aumentada em 3 doses igualmente divididas até um máximo

Dor Neuropática

Adultos

A dose inicial é de 900 mg/dia, administrada em 3 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 conforme descrito na Tabela 3.

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 e/ou em hemodiálise, conforme descrito na Tabela 4. de 3600 mg diários. Doses de até 4800 mg/dia foram bem toleradas em estudos clínicos abertos, a longo prazo. O intervalo máximo entre as doses no esquema de 3 tomadas diárias não deve ultrapassar 12 horas, para prevenir a reincidência de convulsões.

TABELA 3

Esquema de Dosagem Sugerido – Titulação Inicial

Dose	Dia 1	Dia 2	Dia 3
MANHÃ	-----	300mg	300mg
TARDE	-----	-----	300mg
NOITE	300mg	300mg	300mg

TABELA 4

Doses de gabapentina baseadas na função renal de adultos

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

aA dose diária total deve ser administrada conforme a posologia de 3 vezes ao dia. As doses usadas para tratar os pacientes com função renal normal (clearance da creatinina > 80 mL/min) varia de 900 a 3600 mg/dia. As doses são reduzidas em pacientes com insuficiência renal cujo clearance da creatinina é <79 mL/min).

bdeve 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 4.

Ajuste de Dose em Pacientes sob Hemodiálise

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

Dose Omitida

Caso o paciente esqueça de administrar Gabaneurin® 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.

ADVERTÊNCIAS

Gerais

Embora não haja evidência de crises de rebote com a gabapentina, a suspensão abrupta de anticonvulsivantes em pacientes epiléticos pode precipitar o estado de mal epilético. 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. A gabapentina geralmente não é considerada eficaz no tratamento de crises de ausência. Pacientes que necessitem de tratamento concomitante com morfina podem apresentar aumentos das concentrações de gabapentina. Os pacientes devem observar cuidadosamente sinais de depressão do SNC, como sonolência, e as doses de gabapentina ou morfina devem ser reduzidas apropriadamente (vide “Interações Medicamentosas”). Não se deve ultrapassar o intervalo de 12 horas entre as doses de Gabaneurin® para prevenir a reincidência de convulsões.

Uso Durante a Gravidez e Lactação

Uso Durante a Gravidez

Não há estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas. Devido aos estudos de reprodução em animais nem sempre serem um indicativo da resposta em humanos, Gabaneurin® deve ser utilizado durante a gravidez apenas se o potencial benefício para a paciente justificar o possível risco para o feto (vide “Dados de Segurança Pré-Clínicos – Teratogênese”).

Uso Durante a Lactação

A gabapentina é excretada no leite materno. Devido ao efeito no lactente ser desconhecido, deve-se ter cuidado ao administrar Gabaneurin® em lactantes. Gabaneurin® deve ser utilizado em lactantes apenas se os benefícios superarem os riscos para o bebê.

Gabaneurin® 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

Durante o tratamento, o paciente não deve dirigir veículos ou operar máquinas, pois sua habilidade e atenção podem estar prejudicadas. O paciente só poderá executar estas atividades caso se saiba que o medicamento não afeta as suas habilidades.

Uso em Pacientes Pediátricos

Epilepsia

Não foram estabelecidas a segurança e a eficácia da monoterapia em crianças menores de 12 anos (vide “Posologia”).

Dor Neuropática

Não foram estabelecidas a segurança e a eficácia em pacientes menores de 18 anos.

USO EM IDOSOS, CRIANÇAS E OUTROS GRUPOS DE RISCO

Uso em idosos: vide “Posologia”.

Uso em crianças: vide “Advertências”.

Uso durante a gravidez e lactação: Gabaneurin® deve ser utilizado em lactantes e/ou grávidas apenas se os benefícios superarem os riscos (vide “Advertências”).

Uso em pacientes com insuficiência renal ou sob hemodiálise: vide “Posologia”.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

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 opióides associados à administração da gabapentina e da morfina não foram significativamente diferentes dos associados à gabapentina e ao placebo. A magnitude da interação em outras doses não é conhecida (vide “Advertências – Geral”). Não foram observadas interações entre a gabapentina e o fenobarbital, a fenitoína, o ácido valpróico ou a carbamazepina. Os perfis

farmacocinéticos da gabapentina no estado de equilíbrio são similares para indivíduos sadios e para pacientes epiléticos recebendo estes medicamentos anticonvulsivantes. A co-administração de gabapentina com contraceptivos orais contendo noretindrona e/ou etinilestradiol não influencia a farmacocinética no estado de equilíbrio de qualquer dos componentes. A co-administração de gabapentina com antiácidos contendo alumínio e magnésio reduz a biodisponibilidade da gabapentina em cerca de 20%. Recomenda-se que Gabaneurin® seja administrado 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 co-administrado 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.

REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

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 da Terapêutica de Associação

A Tabela 5 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 5

Resumo dos sinais e sintomas que surgiram com o tratamento em $\geq 1\%$ dos pacientes tratados com gabapentina em estudos de dor neuropática placebo-controlados

COSTART Sistema/ Eventos Adversos a (EA)	gabapentina a (N = 543)		Placebo a (N = 378)	
	nº de pacientes	%	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

Cefaléia	44	8,1	34	9,0
Infecção Viral	7	1,3	8	2,1
Cardiovascular				
Vasodilatação	6	1,1	1-	0,3
Digestivo				
Constipação (prisão de ventre)	8	1,5	3	0,8
Anormalidades dentárias	8	1,5	1	0,3
Diarréia	7	1,3	8	2,1
Dispepsia (má digestão)	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 (Diminuição da contagem de glóbulos brancos)				
Metabólico e Nutricional				
Edema (inchaço) periférico	9	1,7	2	0,5
Ganho de peso	16	2,9	6	1,6
Músculo-esquelético				
Fratura	6	1,1	3	0,8
Mialgia (dor muscular)	11	2,0	7	1,9
Nervoso				
Amnésia	12	2,2	0	0,0
Ataxia (incoordenação dos movimentos)	68	12,5	21	5,6
Confusão	9	1,7	7	1,9
Coordenação anormal	6	1,1	1	0,3
Depressão	10	1,8	7	1,8
Tontura	93	17,1	26	6,9
Disartria(dificuldade de articular as palavras)	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 (oscilação rítmica do globo ocular)	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

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 (erupções na pele)	8	1,5	6	1,6
Sentidos Especiais				
Ambliopia (diminuição da visão)	23	4,2	4	1,1
Diplopia (visão dupla)	32	5,9	7	1,9
Urogenital				
Impotência	8	1,5	4	1,1

ainclui tratamento concomitante com fármacos anticonvulsivantes.

Outros Eventos Adversos Observados Durante Todos os Estudos Clínicos de Avaliação

Terapêutica de Associação

São resumidos a seguir os eventos que ocorreram em pelo menos 1% dos participantes do estudo com epilepsia, que receberam gabapentina em terapêutica de associação 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 digestivo: flatulência, anorexia, gengivite.
- Sistema sanguíneo e linfático: púrpura mais frequentemente descrita como contusões resultantes de trauma.
- Sistema músculo-esquelético: artralgia.
- Sistema nervoso: vertigem; hipercinesia; aumento, diminuição ou abolição de reflexos; parestesia; ansiedade; hostilidade.
- Sistema respiratório: pneumonia.
- Sistema urogenital: infecção do trato urinário.
- Sentidos especiais: visão anormal, mais frequentemente descrita como um distúrbio da visão.

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 com 3600 mg/dia.

Interrupção do Tratamento Devido a Eventos Adversos

Terapêutica de Associação

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 freqüentemente 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 6

Resumo dos sinais e sintomas que surgiram em $\geq 1\%$ dos pacientes tratados com gabapentina em estudos de dor neuropática placebo-controlados

COSTART Sistema/ Eventos Adversos	gabapentinaa (N = 821)		Placeboa (N = 537)		%
	nº de pacientes	%	%	nº de pacientes	
Geral					
Dor abdominal	23	2,8	17	3,2	
Lesão acidental	32	3,9	17	3,2	
Astenia (fraqueza)	41	5,0	25	4,7	
Dor lombar	19	2,3	8	1,5	
Sintomas de gripe	21	2,6	14	2,6	
Cefaléia (dor de cabeça)	45	5,5	33	6,1	
Infecção	38	4,6	40	7,4	
Dor	30	3,7	36	6,7	
Digestivo					
Constipação (prisão de ventre)	19	2,3	9	1,7	
Diarréia	46	5,6	24	4,5	
Boca seca	27	3,3	5	0,9	
Dispepsia (má digestão)	16	1,9	10	1,9	
Flatulência (gases no estômago ou intestinos)		14		1,7	6
Náusea	45	5,5	29	5,4	
Vômito	16	1,9	13	2,4	
Metabólico e Nutricional					
Edema (inchaço) periférico	44	5,4	14	2,6	
Ganho de peso	14	1,7	0	0,0	

Nervoso							
Alteração da marcha	9	1,1	0	0,0			
Amnésia	15	1,8	3	0,6			
Ataxia (incoordenação dos movimentos)	19	2,3	0	0,0			
Confusão	15	1,8	5	0,9			
Tontura	173	21,1	35	6,5			
Hipoestesia (sensibilidade diminuída a um estímulo)			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			
Respiratório							
Dispnéia	9	1,1	3	0,6			
Faringite	15	1,8	7	1,3			
Pele e Anexos							
Rash (erupções na pele)	14	1,7	4	0,7			
Sentidos Especiais							
Ambliopia (diminuição da visão)	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 insuficiência renal aguda, reação alérgica incluindo urticária, alopecia, angioedema, oscilações nos níveis de glicemia em pacientes diabéticos, hipertrofia da mama, dor no peito, elevação nos testes de função hepática, eritema multiforme, edema generalizado, ginecomastia, alucinações, hepatite, icterícia distúrbios de movimento, tais como: coreoatetose, discinesia e distonia, mioclonia, palpitação, pancreatite, 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.

SUPERDOSE

Não foi observada toxicidade aguda com risco de vida nos casos de superdoses de gabapentina de até 49 gramas. Os sintomas da superdose incluíram tontura, visão dupla, fala empastada, sonolência, letargia e diarréia 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, conseqüentemente, 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.

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

Reg. MS nº: 1.3569. 0416

Farm. Resp: Dr. Carlos Alberto Fonseca de Moraes. - CRF-SP nº: 14.546

Fabricado por: EMS S/A.

Rua Com. Carlo Mário Gardano, 450 - São Bernardo do Campo/SP - CEP. 09720-470 - C.N.P.J.: 57.507.378/0001-01

SIGMA PHARMA LTDA.

Rodovia SP-101, km 08 - Hortolândia/SP - CEP 13186-901

C.N.P.J.: 00.923.140/0001-31

INDÚSTRIA BRASILEIRA

“Nº de Lote, Fabricação e Validade: vide cartucho”.