

gabapentina



FORMA FARMACÉUTICA, VIA DE ADMINISTRAÇÃO E APRESENTAÇÕES
Cápsula 300 mg ou 400 mg. Uso oral. Embalagens contendo 10, 20, 30, 40, 60 ou 500 cápsulas (Emb. Hospitalar).

USO ADULTO

Composição:
Cada cápsula de 300 mg contém:
gabapentina 300 mg
excipientes* q.s.p. 1 cáp.
* (povidona, silicato de magnésio, água purificada, álcool etílico)

Composição:
Cada cápsula de 400 mg contém:
gabapentina 400 mg
excipientes* q.s.p. 1 cáp.
* (povidona, silicato de magnésio, água purificada, álcool etílico)

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

AÇÃO DO MEDICAMENTO

O mecanismo exato de 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 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 de gabapentina no controle de crises epilépticas também não é completamente conhecido. Estudos sugerem que gabapentina previne o surgimento de crises de modo semelhante ao de outros medicamentos existentes.

INDICAÇÕES DO MEDICAMENTO

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

RISCOS DO MEDICAMENTO

Contraindicações

Este medicamento não deve ser usado por pacientes com hipersensibilidade à gabapentina ou a outros componentes da fórmula.

Advertências

Gerais
A gabapentina só deve ser usada por via oral.
Não pare de tomar gabapentina abruptamente (de um dia para o outro), isso pode levar a crises epilépticas precipitando o estado de mal epiléptico. Quando seu médico achar necessário reduzir a dose, descontinuar ou substituir gabapentina 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 gabapentina para prevenir a reincidência de convulsões.
Uso em Pacientes Pediátricos
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 gabapentina 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
Você só poderá dirigir ou operar máquinas depois de, após avaliação médica, se perceber que as suas habilidades para realizar essas atividades não estejam afetadas pelo medicamento.
Durante o tratamento, o paciente não deve dirigir veículos ou operar máquinas, pois sua habilidade e atenção podem estar prejudicadas.

Interações Medicamentosas

Não foram observadas interações entre a gabapentina e outros anticonvulsivantes como o fenobarbital e a fenitoína, o ácido valproico ou a carbamazepina. Também não houve interação com contraceptivos (anticoncepcionais) orais contendo noretindrona e/ou etinilrelatrodil.
Não utilize gabapentina junto com anticóaticos que tenham alumínio e magnésio. Se você fizer uso de anticóaticos, tome gabapentina somente 2 horas depois.
A excreção renal da gabapentina não é alterada pela probenecida.
A excreção renal da gabapentina não é observada quando este fármaco é coadministrado 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 gabapentina juntamente com outros anticonvulsivantes e for realizar testes ou exames como o de Ames N-Multitest SG ou proteinúria, avise ao seu médico sobre a sua medicação 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.
ESTE MEDICAMENTO É CONTRAINDICADO NA FAIXA ETÁRIA ABAIXO DE 12 ANOS.

MODO DE USO

Aspecto Físico
A gabapentina 300 mg apresenta-se na forma de cápsulas, de cor branco e azul Royal, contendo pó branco a levemente amarelado.
A gabapentina 400 mg apresenta-se na forma de cápsulas, de cor escarlate e creme, contendo pó branco a levemente amarelado.
Características Organolépticas
A gabapentina cápsulas gelatinosas duras de 300 mg e 400 mg apresentam odor e sabor característico.

Posologia

A gabapentina é administrada 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 fármaco alternativo, isto deve ser feito gradualmente, durante no mínimo uma semana.
Dosagem
Pediátricos
A segurança e a eficácia da monoterapia em crianças menores de 12 anos não foram estabelecidas.
Adultos e Pacientes Pediátricos Acima de 12 anos de idade
Em estudos clínicos, a taxa de dose eficaz foi 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 abaixo. Após isso, a dose pode ser aumentada em três doses igualmente divididas até um máximo de 3600 mg/dia. Doses de até 4800 mg/dia foram bem toleradas em estudos clínicos abertos, a longo prazo. O intervalo máximo entre as doses no esquema de três tomadas diárias não deve ultrapassar 12 horas para prevenir a reincidência de convulsões.

Esquema de Dosagem Sugerido – Titulação Inicial			
Dose	Dia 1	Dia 2	Dia 3
MANHÃ	----	300 mg	300 mg
TARDE	----	300 mg	300 mg
NOITE	300 mg	300 mg	300 mg

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 aumentada se necessário com base na resposta a uma dose máxima de 3600 mg/dia. O tratamento deve ser iniciado titlando-se a dose conforme descrito na tabela acima.

Ajuste de Dose na Insuficiência Renal em Pacientes com Dor Neuropática ou Epilepsia.
O ajuste da dose é recomendado em pacientes com comprometimento de função renal conforme descrito na tabela abaixo e/ou pacientes em hemodálise.

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

* A dose diária total deve ser administrada conforme uma 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 (clearance da creatinina < 79 mL/min).
* Deve ser administrado como 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 acima.

Ajuste de Dose em Pacientes sob Hemodálise
Para os pacientes submetidos a hemodálise que nunca receberam gabapentina, é recomendada uma dose adicional de 300 a 400 mg, e posteriormente doses de 200 a 300 mg de gabapentina após cada 4 horas de hemodálise.

Siga a orientação do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.
Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do 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

A gabapentina geralmente é bem tolerada, no entanto, informe seu médico imediatamente sobre qualquer reação desagradável que venha a ocorrer durante o tratamento. As reações adversas mais frequentemente observadas foram: sonolência, tontura, fadiga (cansaço), dor de cabeça, tremor, incoordenação dos movimentos musculares, indigestão gástrica, nervosismo, náusea, astenia (fraqueza), nistagmo (oscilação rítmica do globo ocular), diplopia (visão dupla), náusea e vômito entre outras reações menos frequentes que foram relatadas nos estudos clínicos.

CONDUTA EM CASO DE SUPERDOSE

Não foi observada toxicidade aguda com risco de vida com superdoses de gabapentina de até 48 gramas. Os sintomas da superdose incluem tontura, visão dupla, fadiga emparelhada, letargia e diárréia 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 causada por superdoses. Embora a gabapentina possa ser removida por hemodálise, baseado em experiência prévia, este procedimento geralmente não é necessário. Entretanto, em pacientes com insuficiência renal grave, a hemodálise 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 incluíam ataxia, dificuldade respiratória, ptose, hipotividade ou excitação.

CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO

Mantiver à temperatura ambiente (15° C a 30° C). Proteger da luz e manter em lugar seco.
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 gamaaminobutírico), 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 recaptação 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 GABA_A, GABA_B, benzodiazepínicos, glutamato, glícina 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 eletrochoque 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 independente da dose é, em média, 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 geralmente estiveram 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.

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 _{max} (µg/mL)	4,02 (24)	5,50 (21)
t _{max} (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	63,6 (14)

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 liquor são correspondentes a aproximadamente 20% da concentração plasmática no estado de equilíbrio. A gabapentina é eliminada exclusivamente por excreção renal. Não há evidência de metabolismo em seres humanos. A gabapentina não induz as enzimas oxidativas hepáticas de função mista, responsáveis pelo metabolismo dos fármacos. A gabapentina não altera a farmacocinética, 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 hemodálise. Recomenda-se um ajuste da dose em pacientes com função renal comprometida ou em hemodálise.

Dados de Segurança Pré-Clinicos

Carcinogênese
A gabapentina foi administrada na dieta a camundongos, nas doses de 200, 600 e 2000 mg/kg/dia e a 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 dos tumores em ratos, com doses de 2000 mg/kg/dia, em 10 vezes maiores que as concentrações plasmáticas em ratos machos 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 padronizados 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 50 a 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 desenvolvimento fetal. Estes efeitos ocorreram quando fêmeas grávidas de camundongo receberam doses diárias de 1000 ou de 2000 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 desenvolvimento e durante a gestação. Estas doses são de aproximadamente 1 a 5 vezes a dose recomendada para humanos de 3600 mg na base de mg/m².
Não foram observados efeitos em fêmeas prenhas de camundongo que receberam 500 mg/kg/dia (aproximadamente metade da dose humana na base de mg/m²).

Foi observado um aumento na incidência de hidrorreter 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 per e pós-natal. A significância destes achados é desconhecida, mas foi associada ao retardado no desenvolvimento. Estas doses também são aproximadamente 1 a 5 vezes a dose humana de 3600 mg em uma 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 1/8 a 8 vezes a dose diária humana de 3600 mg em uma 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, de intenção de tratamento (IT). Os pacientes foram admitidos no estudo se continuassem sentindo dor por mais de 3 meses após a cura da erupção cutânea por herpes zoster.

Estudo	Duração do Estudo	Gabapentina (mg/dia) * Dose-Alvo	Pacientes tratados com gabapentina	Pacientes tratados com placebo
1	8 semanas	1500	113	116
2	8 semanas	1.800, 2.400	223	111
Total			336	227

* 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 a 8 semanas de duração (3 ou 4 semanas de dose fixa). Os pacientes iniciaram o estudo 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 continuaram recebendo as doses mais baixas se não conseguiram 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 graduação da dor de 11 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 0 (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 dos dois estudos de tratamento. O modelo farmacológico favoreceu conclusões 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 de gabapentina como terapia adjuvante (adicionado a outros anti-epilépticos) foi estabelecida em estudos multicêntricos, controlados por placebo, duplo-cegos, de grupos paralelos conduzidos em pacientes adultos e pediátricos (maiores de 3 anos) com crises parciais relacionadas.
Evidências da eficácia foram obtidas em três estudos conduzidos em 705 pacientes (acima de 12 anos de idade). Os pacientes admitidos nos estudos apresentavam história de pelo menos 4 crises parciais por mês apesar de receberem um ou mais fármacos anticonvulsivantes em níveis terapêuticos e foram avaliados em esquemas terapêuticos antiepilépticos estabelecidos durante um período inicial de 12 semanas (6 semanas no estudo de pacientes pediátricos). Nos pacientes que não responderam a esses tratamentos, foram avaliados em estudos de eficácia com 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 respondentes) 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. O valor de pacientes respondentes 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 respondentes 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=111) 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 estabelecidos para obter informações sobre a resposta à dose. A taxa de pacientes respondentes foi mais alta no grupo gabapentina 1.200 mg/dia (18%) do que no grupo placebo (10%), porém a diferença não foi estatisticamente significativa. A taxa de pacientes respondentes com grupo placebo também não 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 respondentes 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 a gabapentina em comparação ao placebo e tendências favoráveis para quase todas as comparações.

A análise da taxa de pacientes respondentes utilizando dados combinados dos três estudos e de todas as doses (N=162; gabapentina: N=88, placebo) também demonstrou uma vantagem significativa para gabapentina sobre o placebo na redução da duração de crises tônico-clônicas secundárias generalizadas.
Em dois dos três estudos controlados, foi utilizado 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).

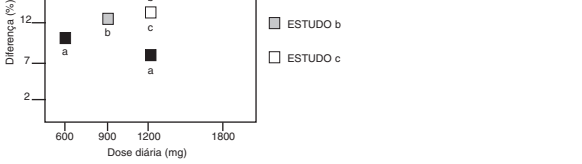


Figura 1. Taxa de Pacientes Respostores Recebendo gabapentina. Expressa como uma Diferença em Relação ao Placebo por Dose e Estudo: Estudos de Terapia Adjuvante em Pacientes maiores de 12 anos Apresentando Crises Parciais.
Na figura 1, está traçada a magnitude do efeito do tratamento, medida no eixo 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 nenhuma análise formal por sexo tenha sido realizada, 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 a gabapentina. Não houve número suficiente de pacientes de outras raças além da Caucásiana que possibilitasse uma comparação de eficácia entre os grupos étnicos.

INDICAÇÕES

Epilepsia

A gabapentina é indicada 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 foram estabelecidas.

A gabapentina também é indicada como terapia adjuvante no tratamento de crises parciais com ou sem generalização secundária em adultos e em crianças acima de 12 anos de idade.

Dor Neuropática

A gabapentina é indicada para o tratamento da dor neuropática em adultos de 18 anos ou mais. A segurança e eficácia em pacientes abaixo de 18 anos não foram estabelecidas.

CONTRAINDICAÇÕES

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

MODO DE USAR E CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO DEPOIS DE ABERTO

A gabapentina é administrada 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). Proteger da luz e manter em lugar seco.

O número do lote e as datas de fabricação e validade estão impressos no cartucho.

POSOLOGIA

Geral

A gabapentina é administrada por via oral, podendo ser ingerida com ou sem alimentos. 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 foi 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 à dose conforme descrito na Tabela 2. Após isso, a dose pode ser aumentada em três 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 três tomadas diárias não deve ultrapassar 12 horas para prevenir a reincidência de convulsões.

Esquema de Dosagem Sugerido - Titulação Inicial			
Dose	Dia 1	Dia 2	Dia 3
MANHÃ	---	300 mg	300 mg
TARDE	---	---	300 mg
NOITE	300 mg	300 mg	300 mg

Dor Neuropática

Adultos

A dose inicial é de 900 mg/dia administrada em 3 doses igualmente divididas, e aumentada se necessário com base na resposta até uma dose máxima de 3600 mg/dia. O tratamento deve ser iniciado titulando-se a dose conforme descrito na Tabela 2.

Ajuste de Dose na Insuficiência Renal em Pacientes com Dor Neuropática ou Epilepsia.

O ajuste da dose é recomendado em pacientes com comprometimento de função renal conforme descrito na Tabela 3 e/ou a pacientes em hemodálise.

Doses de gabapentina baseadas na função renal de adultos	
Função Renal	Dose Diária Total* (mg/dia)
Clearance da creatinina (mL/min)	
≥ 80	900 - 3600
50 - 79	600 - 1800
30 - 49	300 - 900
15 - 29	150 - 600
< 15	150 - 300

* A dose diária total deve ser administrada conforme uma 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 (clearance da creatinina < 79 mL/min).

* Deve ser administrado como 300 mg em dias alternados.

Ajuste de Dose em Pacientes Idosos

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

Ajuste de Dose em Pacientes sob Hemodálise

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

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 necessitam 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 deste medicamento ou morfina devem ser reduzidas apropriadamente.

Não se deve ultrapassar o intervalo de 12 horas entre as doses de gabapentina 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, gabapentina deve ser utilizado durante a gravidez apenas se o potencial benefício para a paciente justificar o potencial 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 lactante ser desconhecido, deve-se ter cuidado ao administrar gabapentina em lactantes. Este medicamento deve ser utilizado em lactantes apenas se os benefícios superarem os riscos.

Efeitos na habilidade de dirigir e operar máquinas

O paciente deve ser aconselhado a não dirigir nem operar máquinas potencialmente perigosas até que se saiba que este medicamento não afeta as suas habilidades para realizar estas atividades.

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

USO EM IDOSOS, CRIANÇAS E OUTROS GRUPOS DE RISCO

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

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

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Em estudos envolvendo voluntários saudáveis (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 gabapentina e ao placebo.

A magnitude da interação em outras doses não é conhecida (vide "Advertências").

Não foram observadas interações entre a gabapentina e o fenobarbital, a fenitoina, o ácido valproico ou a carbamazepina. Os perfis farmacocinéticos da gabapentina no estado de equilíbrio são similares para indivíduos saudáveis e para pacientes epiléticos recebendo estes medicamentos antiepilépticos.

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 este medicamento seja administrado duas 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 sulfossilicático.

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 administrado em associação a outros fármacos antiepilépticos, 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 4 lista os sinais e sintomas que surgiram com o tratamento em pelo menos 1% dos pacientes com crises parciais que participaram de estudos placebo-controlados como terapêutica de associação. Nestes estudos, tanto a gabapentina quanto o placebo foram administrados a pacientes recebendo outros fármacos antiepilépticos. Os eventos adversos mais frequentemente relatados foram considerados de intensidade leve a moderada.

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 (N = 543)		Placebo (N = 378)		%
	nº de pacientes	%	nº de pacientes	%	
Gerar					
Dor abdominal	10	1,8	9	2,4	
Dor lombar	19	3,5	7	1,9	
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	
Digestivo					
Constipação	8	1,5	3	0,8	
Anormalidades dentárias	8	1,5	1	0,3	
Dorres	7	1,3	8	2,1	
Diarreia	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	
Miscelâneo/geralístico					
Fratura	6	1,1	3	0,8	
Malgua	11	2,0	7	1,9	
Nervoso					
Arestia	12	2,2	0	0,0	
Ataxia	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	69	12,7	20	5,3	
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	106	19,3	39	10,3	
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 Apêndices					
Escarificação	7	1,3	0	0,0	
Ace	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	
Visão anormal	8	1,5	4	1,1	

* Inclui tratamento concomitante com fármacos antiepilépticos

Outros Eventos Adversos Observados Durante Todos os Estudos Clínicos Terapêuticos 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 descritas 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 Intero-escudético: artralgia.

• Sistema Nervoso: vertigem, hiperesnia, 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.

Uso em Pacientes Idosos

Onze e nove indivíduos de 65 anos de idade ou mais receberam gabapentina em estudos clínicos pré-comercialização. Os efeitos colaterais nestes pacientes 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 saudáveis 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 incluíam 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

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)		Placebo (N = 537)		%
	nº de pacientes	%	nº de pacientes	%	
Gerar					
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	
Digestivo					
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	
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	
Hiperesnia	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					
Dispneia	9	1,1	3	0,6	
Faringite	15	1,8	7	1,3	
Pele e Apêndices					
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 insuficiência renal aguda, reação alérgica incluindo urticária, alopecia, angioedema; oscilações nos níveis de glicemia em pacientes diabéticos; dor no peito; elevação nos testes de função hepática; enfiema multilobado; elucinação; distúrbios de movimento tais como coreoatetose, discinesia e distonia; papiloptose; pancreatite; síndrome de Stevens-Johnson; trombocitopenia; tido; incontinência urinária, hepatite e icterícia. 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 com superdoses de gabapentina de até 49 gramas. Os sintomas da superdose incluíam tontura, visão dupla, fala empastada, sonolência, letargia e diápnia 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 causada por superdoses.

Embora a gabapentina possa ser removida por hemodálise, baseado em experiência prévia, este procedimento geralmente não é necessário. Entretanto, em pacientes com insuficiência renal grave, a hemodálise 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 incluíam ataxia, dificuldade respiratória, ptose, hipovitalidade ou excitação.

ARMAZENAGEM

Manter à temperatura ambiente (15°C a 30°C). Proteger da luz e manter em lugar seco.

TUDO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

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

Reg. MS: nº 1.0235.0758
Farm. Resp.: Dr. Ronel Caza de Dio - CRF-SP nº 19.710

Registrado por: EMS S/A.
Rd. Jornalista F. A. Proença, km 08
Bairro Chácara Assay - CEP 13186-901 - Hortolândia/SP
CNPJ: 57.507.378/0003-65 - INDUSTRIA BRASILEIRA

Fabricado por: EMS S/A
S. B. do Campo/SP

Lote, Fabricação e Validade: vide cartucho

